N° d'ordre :

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR DE 3e CYCLE DE CHIMIE ORGANIQUE PHYSIQUE

PAR

Michèle MUESSER

Maître ès-Sciences (Biochimie)

SUJET

Contribution à l'étude de la formation des systèmes cycliques des oses

---

Soutenue le 10 Mars 1972, devant la Commission d'examen

JURY

MM. D. GAGNAIRE — *Président*

J. DEFAYE
C. BEGUIN
J. ASSELINEAU — *Examinateurs*

N° d'ordre :

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR DE 3e CYCLE DE CHIMIE ORGANIQUE PHYSIQUE

PAR

Michèle MUESSER

Maître ès-Sciences (Biochimie)

SUJET

Contribution à l'étude de la formation des systèmes cycliques des oses

---

Soutenue le 10 Mars 1972, devant la Commission d'examen

JURY

MM. D. GAGNAIRE — *Président*

J. DEFAYE
C. BEGUIN
J. ASSELINEAU — *Examinateurs*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

LISTE DES PROFESSEURS

Président : Monsieur Michel SOUTIF
Vice-Président : Monsieur Gabriel CAU

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	ANGLES D'AURIAC Paul	Mécanique des fluides
	ARNAUD Georges	Clinique des maladies infectieuses
	ARNAUD Paul	Chimie
	AUBERT Guy	Physique
	AYANT Yves	Physique approfondie
Mme	BARBIER Marie-Jeanne	Electrochimie
MM.	BARBIER Jean-Claude	Physique expérimentale
	BARBIER Reynold	Géologie appliquée
	BARJON Robert	Physique nucléaire
	BARNOUD Fernand	Biosynthèse de la cellulose
	BARRA Jean-René	Statistiques
	BARRIE Joseph	Clinique chirurgicale
	BENOIT Jean	Radioélectricité
	BERNARD Alain	Mathématiques pures
	BESSON Jean	Electrochimie
	BEZES Henri	Chirurgie générale
	BLAMBERT Maurice	Mathématiques pures
	BOLLIET Louis	Informatique (IUT B)
	BONNET Georges	Electrotechnique
	BONNET Jean-Louis	Clinique ophtalmologique
	BONNET-EYMARD Joseph	Pathologie médicale
	BONNIER Etienne	Electrochimie Electrométallurgie
	BOUCHERLE André	Chimie et Toxicologie
	BOUCHEZ Robert	Physique nucléaire
	BRAVARD Yves	Géographie
	BRISSONNEAU Pierre	Physique du solide
	BUYLE-BODIN Maurice	Electronique
	CABANAC Jean	Pathologie chirurgicale
	CABANEL Guy	Clinique rhumatologique et hydrologie
	CALAS François	Anatomie
	CARRAZ Gilbert	Biologie animale et pharmacodynamie
	CAU Gabriel	Médecine légale et Toxicologie
	CAUQUIS Georges	Chimie organique
	CHABAUTY Claude	Mathématiques pures
	CHARACHON Robert	Oto-Rhino-Laryngologie
	CHATEAU Robert	Thérapeutique
	CHENE Marcel	Chimie papetière
	COEUR André	Pharmacie chimique
	CONTAMIN Robert	Clinique gynécologique
	COUDERC Pierre	Anatomie Pathologique
	CRAYA Antoine	Mécanique
Mme	DEBELMAS Anne-Marie	Matière médicale
MM.	DEBELMAS Jacques	Géologie générale
	DEGRANGE Charles	Zoologie
	DESSAUX Georges	Physiologie animale
	DODU Jacques	Mécanique appliquée
	DOLIQUE Jean-Michel	Physique des plasmas
	DREYFUS Bernard	Thermodynamique
	DUCROS Pierre	Cristallographie
	DUGOIS Pierre	Clinique de Dermatologie et Syphiligraphie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544309_0046

MM.	FAU René	Clinique neuro-psychiatrique
	FELICI Noël	Electrostatique
	GAGNAIRE Didier	Chimie physique
	GALLISSOT François	Mathématiques pures
	GALVANI Octave	Mathématiques pures
	GASTINEL Noël	Analyse numérique
	GERBER Robert	Mathématiques pures
	GIRAUD Pierre	Géologie
	KLEIN Joseph	Mathématiques pures
Mme	KOFLER Lucie	Botanique et Physiologie végétale
MM.	KOSZUL Jean-Louis	Mathématiques pures
	KRAVTCHENKO Julien	Mécanique
	KUNTZMANN Jean	Mathématiques Appliquées
	LACAZE Albert	Thermodynamique
	LACHARME Jean	Biologie végétale
	LATREILLE René	Chirurgie générale
	LATURAZE Jean	Biochimie pharmaceutique
	LAURENT Pierre	Mathématiques Appliquées
	LEDRU Jean	Clinique médicale B
	LLIBOUTRY Louis	Géophysique
	LOUP Jean	Géographie
Mlle	LUTZ Elisabeth	Mathématiques Pures
MM.	MALGRANGE Bernard	Mathématiques Pures
	MALINAS Yves	Clinique obstétricale
	MARTIN-NOEL Pierre	Seméiologie médicale
	MASSEPORT Jean	Géographie
	MAZARE Yves	Clinique médicale A
	MICHEL Robert	Minéralogie et Pétrographie
	MOURIQUAND Claude	Histologie
	MOUSSA André	Chimie nucléaire
	NEEL Louis	Physique du solide
	OZENDA Paul	Botanique
	PAUTHENET René	Electrotechnique
	PAYAN Jean-Jacques	Mathématiques Pures
	PEBAY-PEROULA Jean-Claude	Physique
	PERRET René	Servomécanismes
	PILLET Emile	Physique industrielle
	RASSAT André	Chimie systématique
	RENARD Michel	Thermodynamique
	REULOS René	Physique industrielle
	RINALDI Renaud	Physique
	ROGET Jean	Clinique de pédiatrie et de puériculture
	SANTON Lucien	Mécanique
	SEIGNEURIN Raymond	Microbiologie et Hygiène
	SENGEL Philippe	Zoologie
	SILBERT Robert	Mécanique des fluides
	SOUTIF Michel	Physique générale
	TANCHE Maurice	Physiologie
	TRAYNARD Philippe	Chimie générale
	VAILLAND François	Zoologie
	VALENTIN Jacques	Physique nucléaire
	VAUQUOIS Bernard	Calcul électronique
Mme	VERAIN Alice	Pharmacie galénique
M.	VERAIN André	Physique
Mme	VEYRET Germaine	Géographie
MM.	VEYRET Paul	Géographie
	VIGNAIS Pierre	Biochimie médicale
	YOCCOZ Jean	Physique nucléaire théorique

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	BULLEMER Bernhard	Physique
	HANO JUN-ICHI	Mathématiques pures
	STEPHENS Michaël	Mathématiques appliquées

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BEAUDOING André	Pédiatrie
Mme	BERTRANDIAS Françoise	Mathématiques Pures
MM.	BERTRANDIAS Jean-Paul	Mathématiques Appliquées
	BIAREZ Jean-Pierre	Mécanique
	BONNETAIN Lucien	Chimie minérale
Mme	BONNIER Jane	Chimie générale
MM.	CARLIER Georges	Biologie végétale
	COHEN Joseph	Electrotechnique
	COUMES André	Radioélectricité
	DEPASSEL Roger	Mécanique des fluides
	DEPORTES Charles	Chimie minérale
	DESRE Pierre	Métallurgie
	GAUTHIER Yves	Sciences biologiques
	GEINDRE Michel	Electroradiologie
	GERMAIN Jean-Pierre	Mécanique
	GIDON Paul	Géologie et Minéralogie
	GLENAT René	Chimie organique
	HACQUES Gérard	Calcul numérique
	JANIN Bernard	Géographie
Mme	KAHANE Josette	Physique
MM.	MULLER Jean-Michel	Thérapeutique
	PERRIAUX Jean-Jacques	Géologie et Minéralogie
	POULOUJADOFF Michel	Electrotechnique
	REBECQ Jacques	Biologie (CUS)
	REVOL Michel	Urologie
	REYMOND Jean-Charles	Chirurgie générale
	ROBERT André	Chimie papetière
	SARRAZIN Roger	Anatomie et chirurgie
	SARROT-REYNAUD Jean	Géologie
	SIBILLE Robert	Construction mécanique
	SIROT Louis	Chirurgie générale
Mme	SOUTIF Jeanne	Physique générale

MAITRES DE CONFERENCES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mlle	AGNIUS-DELORD Claudine	Physique pharmaceutique
	ALARY Josette	Chimie analytique
MM.	AMBLARD Pierre	Dermatologie
	AMBROISE-THOMAS Pierre	Parasitologie
	ARMAND Yves	Chimie
	BEGUIN Claude	Chimie organique
	BELORIZKY Elie	Physique
	BENZAKEN Claude	Mathématiques appliquées
	BILLET Jean	Géographie
	BLIMAN Samuel	Electronique (EIE)
	BLOCH Daniel	Electrotechnique

Mme	BOUCHE Liane	Mathématiques (CUS)
MM.	BOUCHET Yves	Anatomie
	BOUSSARD Jean-Claude	Mathématiques appliquées
	BOUVARD Maurice	Mécanique des fluides
	BRIERE Georges	Physique expérimentale
	BRODEAU François	Mathématiques (IUT B)
	BRUGEL Lucien	Energétique
	BUISSON Roger	Physique
	BUTEL Jean	Orthopédie
	CHAMBAZ Edmond	Biochimie médicale
	CHAMPETIER Jean	Anatomie et organogénèse
	CHIAVERINA Jean	Biologie appliquée (EFP)
	CHIBON Pierre	Biologie animale
	COHEN-ADDAD Jean-Pierre	Spectrométrie physique
	COLOMB Maurice	Biochimie médicale
	CONTE René	Physique
	CROUZET Guy	Radiologie
	DURAND Francis	Métallurgie
	DUSSAUD René	Mathématiques (CUS)
Mme	ETERRADOSSI Jacqueline	Physiologie
MM.	FAURE Jacques	Médecine légale
	GAVEND Michel	Pharmacologie
	GENSAC Pierre	Botanique
	GIDON Maurice	Géologie
	GRIFFITHS Michaël	Mathématiques appliquées
	GROULADE Joseph	Biochimie médicale
	HOLLARD Daniel	Hématologie
	HUGONOT Robert	Hygiène et Médecine préventive
	IDELMAN Simon	Physiologie animale
	IVANES Marcel	Electricité
	JALBERT Pierre	Histologie
	JOLY Jean-René	Mathématiques pures
	JOUBERT Jean-Claude	Physique du solide
	JULLIEN Pierre	Mathématiques pures
	KAHANE André	Physique générale
	KUHN Gérard	Physique
Mme	LAJZEROWICZ Jeannine	Physique
MM.	LAJZEROWICZ Joseph	Physique
	LANCIA Roland	Physique atomique
	LE JUNTER Noël	Electronique
	LEROY Philippe	Mathématiques
	LOISEAUX Jean-Marie	Physique nucléaire
	LONGEQUEUE Jean-Pierre	Physique nucléaire
	LUU DUC Cuong	Chimie organique
	MACHE Régis	Physiologie végétale
	MAGNIN Robert	Hygiène et Médecine préventive
	MARECHAL Jean	Mécanique
	MARTIN-BOUYER Michel	Chimie (CUS)
	MAYNARD Roger	Physique du solide
	MICHOULIER Jean	Physique (IUT A)
	MICOUD Max	Maladies infectieuses
	MOREAU René	Hydraulique (INP)
	NEGRE Robert	Mécanique
	PARAMELLE Bernard	Pneumologie
	PECCOUD François	Analyse (IUT B)
	PEFFEN René	Métallurgie
	PELMONT Jean	Physiologie animale
	PERRET Jean	Neurologie

MM.	PERRIN Louis	Pathologie expérimentale
	PFISTER Jean-Claude	Physique du solide
	PHELIP Xavier	Rhumatologie
Mlle	PIERY Yvette	Biologie animale
MM;	RACHAIL Michel	Médecine interne
	RACINET Claude	Gynécologie et obstétrique
	RICHARD Lucien	Botanique
Mme	RINAUDO Marguerite	Chimie macromoléculaire
MM.	ROMIER Guy	Mathématiques (IUT B)
	ROUGEMONT (DE) Jacques	Neuro-chirurgie
	SHAN Jean-Claude	Chimie générale
	STIEGLITZ Paul	Anesthésiologie
	STOEBNER Pierre	Anatomie pathologique
	VAN CUTSEM Bernard	Mathématiques appliquées
	VEILLON Gérard	Mathématiques appliquées (INP)
	VIALON Pierre	Géologie
	VOOG Robert	Médecine interne
	VROUSSOS Constantin	Radiologie
	ZADWORNY François	Electronique
	GUITTON Jacques	Electrochimie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

MM.	BOUDOURIS Georges	Radioélectricité
	CHEEKE John	Thermodynamique
	GOLDSCHMIDT Hubert	Mathématiques
	SIDNEY STUART	Mathématiques pures
	YACOUD Mahmoud	Médecine légale

CHARGES DE FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

Mme	BERIEL Hélène	Physiologie
Mme	RENAUDET Jacqueline	Microbiologie
MM.	COULOMB Max	Biologie animale
	BOUCHARLAT Jacques	Psychiatrie Adultes

A mes parents,

avec toute mon affection.

A ma famille.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur GAGNAIRE de m'avoir accueillie au Centre de Recherches sur les Macromolécules Végétales du C.N.R.S. où ce travail a été réalisé. Je lui suis très reconnaissante de m'avoir fait l'honneur de présider ce Jury.

Je remercie Monsieur J. ASSELINEAU, Professeur à la Faculté des Sciences de Toulouse, et Monsieur C. BEGUIN, Maître de Conférence à l'Université Scientifique et Médicale de Grenoble, d'avoir bien voulu examiner ce travail en tant que membres du Jury.

Je remercie très sincèrement Monsieur J. DEFAYE, Maître de Recherche au C.N.R.S., qui m'a accueillie dans son laboratoire et qui, par ses encouragements, son aide et ses conseils, a permis la réalisation de ce travail ; je lui exprime ici ma profonde gratitude.

Je remercie très profondément Monsieur le Professeur D. HORTON, Ohio State University, pour ses précieux conseils et l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Les spectres de masse et les spectres de R.M.N. ont été réalisés au Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble. Je remercie les chercheurs et techniciens qui m'ont prêté leur concours, particulièrement Messieurs ULRICH et BOUHET pour la spectrométrie de masse et Messieurs BOUHET, GUERAUD et NARDIN pour la spectroscopie R.M.N.

Ce texte a été très soigneusement dactylographié par Madame RENOU que je remercie sincèrement.

Je remercie aussi mes camarades pour l'ambiance détendue qu'ils ont su créer au sein du laboratoire.

==========

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE ..... p 1

PREMIERE PARTIE : FORMATION DES SYSTEMES CYCLIQUES DES OSES : GENERALITES ET BIBLIOGRAPHIE ..... p 4

INTRODUCTION ..... p 5

I - REACTIONS REVERSIBLES ..... p 6

1) Aldonolactones ..... p 6

2) Glycosides ..... p 12

II - REACTIONS IRREVERSIBLES ..... p 20

1) Désamination nitreuse de dérivés glucidiques en chaîne ouverte ..... p 20

a) Désamination nitreuse des 1-amino 1-désoxy alditols ... p 20

b) Désamination nitreuse d'acides 2-amino 2-désoxy aldoniques ..... p 22

c) Désamination nitreuse du 2-amino 2-désoxy D-glucose diéthyl dithioacétal ..... p 24

2) Déshydratation acido-catalysée de polyols ..... p 24

3) Déplacements de sulfonates par une base sur un dithioacétal de pentose ..... p 31

CONCLUSION ..... p 34

DEUXIEME PARTIE : METHANOLYSE DES 1,2-O-ISOPROPYLIDENE 5-O-p-TOLYLSULFONYL PENTOFURANOSES : INFLUENCE DES FACTEURS STERIQUES SUR LE FORMATION DES 2,5-ANHYDROPENTOSES DIMETHYLACETALS ..... p 37

A/ INTRODUCTION ..... p 38

B/ RESULTATS ET DISCUSSION ..... p 40

I - Préparation des dérivés pentofuraniques ..... p 40

1) 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α-D-xylofuranose ..... p 40

2) 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α-D-ribofuranose ..... p 40

3) 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β-L-arabinofuranose ..... p 41

4) 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β-L-lyxofuranose ..... p 42

II - Solvolyse des dérivés pentofuraniques précédents ..... p 43

1) Méthanolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α-D-xylofuranose ..... p 44

2) Méthanolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β-L-lyxofuranose ..... p 45

3) Méthanolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α-D-ribofuranose ..... p 46

4) Méthanolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β-L-arabinofuranose ..... p 48

C/ CONCLUSION

TROISIEME PARTIE : CONFORMATION DES DERIVES ACYCLIQUES DES SUCRES - ETUDE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DE LA CONFORMATION DES 2,3,4,5-TETRA-O-ACETYL PENTOSES DIMETHYLACETALS EN SOLUTION ..... p 53

A/ INTRODUCTION ..... p 54

B/ PREPARATION DES ALDOPENTOSES DIMETHYLACETALS PERACETYLES ..... p 54

C/ SPECTRES DE R.M.N. ..... p 58

- Tableau I : Déplacements chimiques pour les dérivés arabinose, lyxose, ribose et xylose ..... p 60
- Tableau II : Constantes de couplage de ler ordre pour ces mêmes dérivés ..... p 61
- Spectres de r.m.n. à 100 MHz du tétra-O-acétyl L-arabinose diméthylacétal en solution dans le chloroforme-d ..... p 62 62 bis
- Spectres de r.m.n. à 100 MHz du tétra-O-acétyl D-lyxose diméthylacétal en solution dans le chloroforme-d ..... p 64 64 bis
- Spectre de r.m.n. à 220 MHz du tétra-O-acétyl D-ribose diméthylacétal en solution dans le chloroforme-d ..... p 66
- Spectres de r.m.n. à 100 MHz du tétra-O-acétyl D-xylose diméthylacétal en solution dans le chloroforme-d ..... p 68 68 bis

D/ CONCLUSION ..... p 70

QUATRIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES ..... p 71

A/ PURIFICATION ..... p 72

I - Séparations chromatographiques ..... p 72

1) Chromatographie sur couche mince de gel de silice ..... p 72

2) Chromatographie préparative sur plaque de gel de silice ..... p 73

3) Chromatographie sur colonne de gel de silice ..... p 74

II - Séparation par cristallisation ..... p 74

III - Séparation par distillation ..... p 74

B/ CONCENTRATION DES SOLUTIONS ..... p 75

C/ DETERMINATION DU DEGRE DE PURETE ..... p 75

D/ DETERMINATION DES CONSTANTES PHYSIQUES ..... p 76

1) Points de fusion ..... p 76

2) Pouvoirs rotatoires ..... p 76

3) Indices de réfraction ..... p 76

4) Spectrométrie infra-rouge ..... p 76

CINQUIEME PARTIE : DESCRIPTION DES EXPERIENCES ..... p 78

A/ PARTIE EXPERIMENTALE DE LA SECONDE PARTIE ..... p 79

- 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α-D-ribofuranose . p 79

- 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β-L-lyxofuranose . p 80

- Solvolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-xylofuranose ..... p 82

- Solvolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-lyxofuranose ..... p 84

- Solvolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-ribofuranose ..... p 86

- Solvolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-arabinofuranose ..... p 89

B/ PARTIE EXPERIMENTALE DE LA TROISIEME PARTIE ..... p 91

-2,3,4,5-tétra-O-acétyl pentoses dialkyldithioacétals ..... p 91

- 2,3,4,5-tétra-O-acétyl pentoses diméthylacétals ..... p 92

CONCLUSION GENERALE ..... p 96

- INTRODUCTION GENERALE -

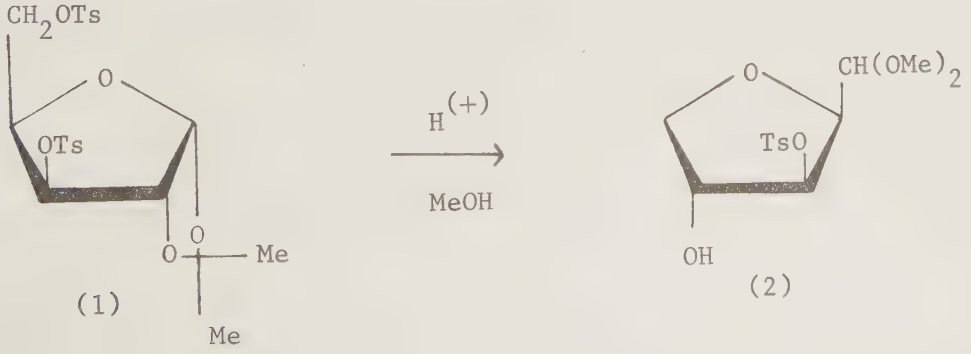
Notre travail se place dans le cadre plus général de la formation des systèmes cycliques des oses partant de dérivés acycliques ou faisant intervenir un état de transition du même type. Il représente une approche systématique comparative limitée à la série des pentoses et a pour objectif de mettre en évidence l'influence fondamentale de la conformation des chaînes ouvertes sur la formation des hétérocycles oxygénés correspondants lors de réactions de type cinétique aboutissant à la formation de tels hétérocycles.

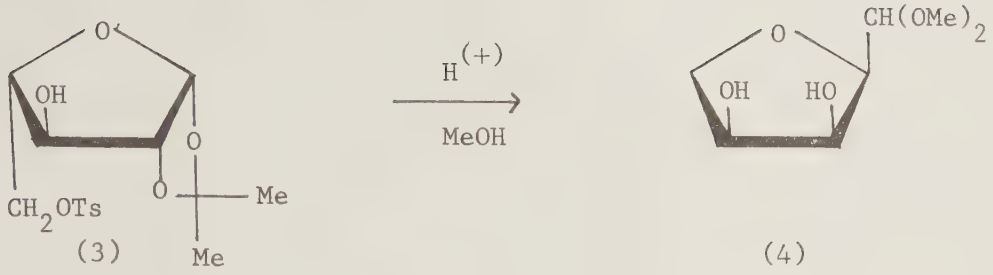
L'origine de ce travail résulte d'une observation fortuite que nous avions faite lors d'essais de synthèse du 2,5-anhydro L-arabinose par solvolyse acido-catalysée du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl D-arabinofuranose. En effet, alors qu'il est connu [1] que l'action d'un acide sur le

---

1 - J. DEFAYE, J. HILDESHEIM, Tetrahedron Lett., (1968) 313

1,2-O-isopropylidène 3,5-di-O-p-tolylsulfonyl D-xylofuranose (1) en solution méthanolique conduit en rendement quantitatif au 2,5-anhydro 3-O-p-tolylsulfonyl D-xylose diméthylacétal (2), la même réaction tentée sur le 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl L-arabinose (3) ne donnait lieu, dans des conditions strictement comparables, à aucune formation de l'oxolanne attendu (4).





(3) (4)

Cette apparente différence de réactivité entre deux isomères de configuration nous a aussitôt conduit à dresser un parallèle avec une réaction mise en évidence en 1959 par ZINNER et Coll.[2,3] et étendue quelques années plus tard par DEFAYE [4] .

---

2 - H. ZINNER, H. BRANDHOFF, H. SCHMANDKE, H. KRISTEN et R. HAUN, Chem. Ber. , 92 (1959) 3151.
3 - H. ZINNER, K. WESSELY et H. KRISTEN, Chem. Ber., 92 (1959) 1618.
4 - J. DEFAYE, Bull. Soc. Chim. Fr., (1964) 2686.

En effet, ces auteurs ont montré que l'action d'un équivalent moléculaire d'un chlorure d'acide sulfonique dans la pyridine sur les dithioacétals des D-ribose, D-xylose et D-lyxose conduit aux 2,5-anhydro pentoses correspondants sans qu'il soit possible d'isoler le sulfonate intermédiaire, alors que la même réaction tentée sur le même dérivé de l'arabinose conduit à isoler uniquement ce même sulfonate. Cette réaction,à l'origine insolite, a été expliquée récemment par des travaux de DEFAYE et HORTON [5] en fonction

---

5 - J. DEFAYE et D. HORTON, Carbohyd. Res., 14 (1970) 128.

---

de résultats récents qui ont permis de mettre en évidence que la conformation

---

6 - D. HORTON et J.D. WANDER, Carbohyd. Res., 10 (1969) 279
et ibid., 13 (1970) 33.

---

des molécules en chaîne ouverte précédemment citées n'est pas, comme on le pensait jusqu'alors, zig-zag planaire développée, mais que la présence d'in-

teractions 1,3-syn-diaxiales de paires de substituants le long de la chaîne conduit à une conformation recourbée (faucille). Le même dérivé de l'arabinose a, par contre, été trouvé uniquement dans la conformation zig-zag planaire développée. De là à penser que la conformation des chaînes ouvertes devait jouer un rôle important lors des réactions de cyclisation, il n'y a qu'un pas qui a été franchi par les auteurs. Bien que le mécanisme de la réaction de solvolyse que nous utilisions soit probablement différent de celui que l'on peut postuler pour le type de réaction précédent, on pouvait néanmoins voir là certaines analogies qui méritaient un complément d'information. C'est pourquoi nous avons entrepris une étude cinétique comparative de la réaction de solvolyse initiale sur les quatre isomères de configuration dans la série des pentoses. Nous avons d'autre part fait une étude par r.m.n. à haut champ des quatre diméthylacétals peracétyl pentoses qui sont, comme nous le verrons, les états de transition postulés dans les réactions de cyclisation considérées.

Dans un premier temps, nous allons procéder à un rappel bibliographique concernant les réactions de cyclisation que l'on rencontre de façon usuelle en série glucidique.

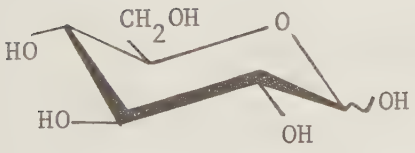
P R E M I E R E P A R T I E

FORMATION DES SYSTEMES CYCLIQUES DES OSES : GENERALITES ET BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

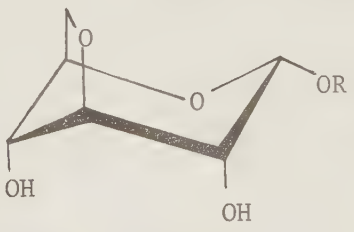
La formation des systèmes cycliques des oses est un processus complexe dans lequel entrent manifestement en jeu de multiples facteurs. On sait que la compréhension de ces facteurs est fondamentale à plus d'un titre. Ce n'est cependant que depuis peu que les progrès réalisés par l'analyse conformationnelle des systèmes linéaires ou cycliques eux-mêmes ont permis de dépasser le stade du descriptif pour aborder celui des corrélations avec comme corollaire les prévisions.

On sait de façon générale que les systèmes hétérocycliques contenant de l'oxygène, de l'azote ou du soufre existent préférentiellement sous la forme chaise à six chaînons (1, 2), les systèmes bateaux étant plus généralement rencontrés dans les composés pontés (3).



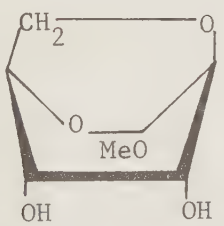
D-glucopyranose

1



alkyl 3,6-anhydro α-D-glucopyranoside

2



méthyl 2,6-anhydro α-D-altropyranoside

3

Les systèmes à cinq et sept chaînons, plus tendus, du fait d'une part de distortions dans l'angle de valence tétrahédrique, ou de la présence de liaisons éclipsées, sont théoriquement moins favorisés énergétiquement.

Les réactions aboutissant à la fermeture des cycles chez les oses sont de deux types :

1/ Les réactions réversibles, et dans ce groupe on peut inclure la formation des lactones et des glycosides.

2/ Les réactions irréversibles dans lesquelles on inclut usuellement la formation des anhydrides.

Il est surprenant de constater que, en opposition avec ce qui a été dit précédemment concernant la stabilité thermodynamique des cycles, les réactions irréversibles ne conduisent qu'exceptionnellement à des hétérocycles à six chaînons, alors que les réactions réversibles aboutissent finalement et en proportion essentielle à ces mêmes hétérocycles.

Au cours de ce rappel bibliographique, nous essaierons de dégager un certain nombre d'éléments de réflexion concernant cette apparente opposition.

Nous examinerons par conséquent, successivement, la formation des systèmes cycliques classiques des oses : lactones, glycosides et anhydrides.

I - REACTIONS REVERSIBLES

1) Aldonolactones -

Une des réactions fondamentales de la chimie des oses est la formation d'acides aldoniques par oxydation des aldoses par le brome. C'est une

réaction maintenant classique, qui remonte aux travaux de HLASIWETZ et KILIANI [7,8] en 1861.

7 - H. HLASIWETZ, Ann., 119 (1861) 281.
8 - H. KILIANI, Ann., 205 (1880) 182 ;
H. KILIANI et S. KLEEMANN, Chem. Ber., 17 (1884) 1296.

On sait maintenant que l'oxydation directe des aldoses donne en premier lieu les lactones-1,5 correspondantes, cependant jusqu'en 1914 on ne connaissait que les 1,4-aldonolactones, ce n'est qu'en 1914 que NEF [9] suggéra la formation d'autres lactones à caractère moins stable simultanément avec

9 - J.U. NEF, Ann., 403 (1914) 204.

la formation de lactones-1,4.

Cette réaction d'oxydation est en fait un processus plus complexe qu'il n'y parait au premier abord. BUNZEL et MATHEWS [10] montrèrent que la

10 - H.H. BUNZEL et A.P. MATHEWS, J. Am. Chem. Soc., 31 (1909) 464.

réaction est rapide en solution neutre et lente en solution acide ; ils établirent aussi que la vitesse d'oxydation est de premier ordre par rapport à l'aldose et au brome. Tout d'abord, on a supposé que cette réaction procédait par l'intermédiaire de la forme acyclique des aldoses et, comme ISBELL et HUDSON [11] l'ont souligné, le mécanisme de la réaction était ex-

11 - H.S. ISBELL et C.S. HUDSON, J. Research Natl. Bur. Standards, 8 (1932) 327.

pliqué de la façon suivante : en solution aqueuse, la faible quantité de forme aldéhydique réagit avec le brome pour donner de l'acide bromhydrique et l'acide aldonique libre correspondant, l'équilibre étant ainsi déplacé

de façon continue.

$$HOCH_2 - (CHOH)_n - CHO + Br_2 + H_2O \rightarrow CH_2OH - (CHOH)_n - CO_2H + 2\ HBr$$

Cependant, presque dans le même temps, ils observèrent que l'oxydation par le brome de quelques aldoses en solution tamponnée faisait croître la rotation optique de la solution jusqu'à une valeur correspondant approximativement à la rotation des 1,5-aldonolactones correspondantes, puis que cette valeur variait ensuite comme lors de l'hydrolyse de ces aldonolactones. Ils en conclurent que, contrairement aux hypothèses précédemment admises, les sucres pyranoses s'oxydaient directement en 1,5-lactones. ISBELL [12] étaya

12 - H.S. ISBELL, J. Research Natl. Bur. Standards, 8 (1932) 615.

cette théorie et montra qu'en réalisant l'oxydation en présence de sels de baryum on obtenait seulement 1 à 2 % du sel de baryum de l'acide aldonique correspondant, alors que les autres produits d'oxydation étaient neutres et que ces derniers en solution aqueuse développaient par contre une certaine acidité similaire à celle des 1,5-lactones. Ces données expérimentales amenèrent ISBELL à conclure que les sucres pyranoses étaient directement oxydés en 1,5-lactones. ISBELL et PIGMAN [13], en utilisant la méthode d'oxydation décrite précédemment pour les anomères α et β du D-glucopyranose, montrèrent qu'à 0° l'anomère β est oxydé 39 fois plus vite que l'anomère α et que, dans les deux cas, le produit principal est la 1,5-D-gluconolactone. Ils étendirent [14] cette méthode à un certain nombre d'autres paires

13 - H.S. ISBELL et W.W. PIGMAN, J. Research Natl. Bur. Standards, 10 (1933)337.
14 - H.S. ISBELL et W.W. PIGMAN, J. Research Natl. Bur. Standards, 18 (1937) 141.

anomériques d'aldoses et observèrent qu'en général les formes β réagissent plus vite.

Ces réactions sont donc très stéréospécifiques et le fait que les α et β anomères soient oxydés de façon différente amena certains auteurs à penser qu'il existait un rapport entre la vitesse de réaction et la conformation moléculaire. A la suite des progrès réalisés dans l'analyse conformationnelle, il fut établi que les " α-anomères" lentement oxydables avaient une conformation chaise avec l'hydroxyle en C-1 axial, alors que les "β - anomères" dans la même conformation avaient l'hydroxyle en C-1 équatorial [15].

---

15 - R. BENTLEY, Nature, 176 (1955) 870 ; cf réf. 17

Sur ces bases, plusieurs mécanismes de réaction furent proposés, dont celui avancé par ISBELL [16] selon lequel il y aurait formation d'un intermédiaire bicyclique qui se décomposerait intramoléculairement avec élimination d'une molécule d'acide bromhydrique et d'un ion bromure (schéma I)

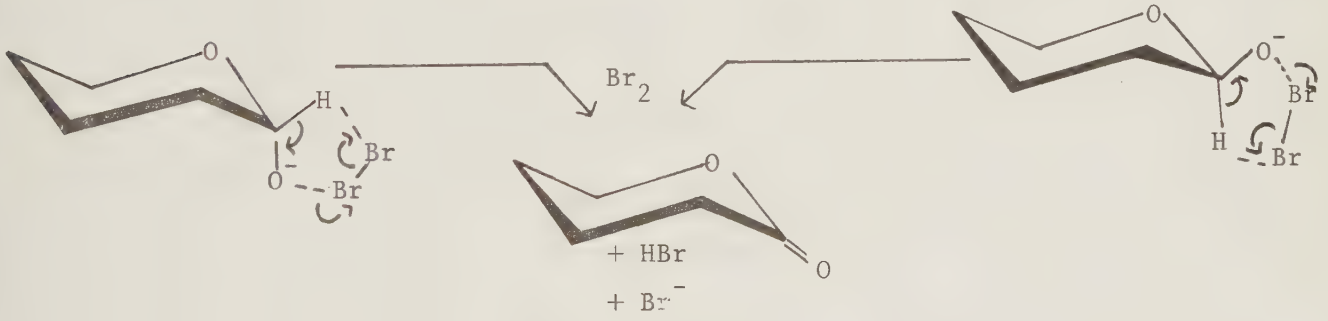


Schéma I

---

16 - H.S. ISBELL, Abstracts Papers. Am. Chem. Soc., 132 (1957) 1D ; cf. F. SHAFIZADEH, Advances in Carbohydrate Chem., 13 (1958) 9 et réf. 17

Récemment, ISBELL [17] a tenté une rationalisation des résultats concernant les vitesses de réaction en termes de différences d'énergie.

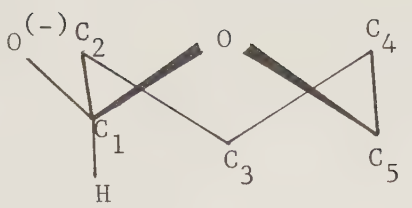
17 - H.S. ISBELL, J. Research Natl. Bur. Standards, 66 (1962) 233.

Il a suggéré que les différences des vitesses d'oxydation des anomères α et β dépendraient des différences d'énergie libre requises par les réactants pour passer de l'état fondamental au complexe activé dans l'état de transition. Ces variations d'énergie libre résulteraient du déplacement des atomes de l'état fondamental à l'état de transition et serviraient de base pour l'interprétation des vitesses de réaction.

ISBELL postule pour les aldoses à l'état fondamental une conformation de faible niveau énergétique selon REEVES [18], et pour l'état de transition activé un arrangement des atomes intermédiaire entre celui de l'aldose et de la lactone, la stabilisation de cet état par résonance favorisant un arrangement des atomes dans lequel l'oxygène anomérique serait dans le même plan que les carbones en 1,2,5 et l'oxygène de l'hétérocycle. Ce schéma lui a alors suggéré les déductions suivantes : un aldose ayant un hydroxyle

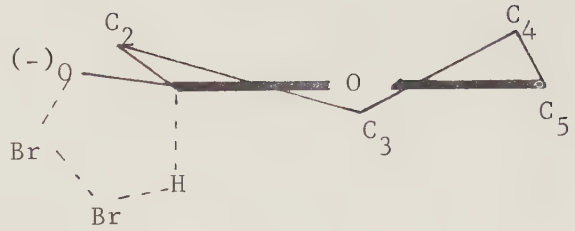
18 - R.E. REEVES, Advances in Carbohydrate Chem., 6 (1951) 107 ; Ann. Rev. Biochem., 27 (1958) 15 ; cf réf. 17.

en C-1 équatorial atteindrait facilement l'état de transition par un léger déplacement de C-1, peu d'énergie serait donc nécessaire et la vitesse de réaction serait grande ; par contre, pour son anomère portant un hydroxyle axial en C-1, la formation de l'état de transition nécessiterait le déplacement de l'oxygène anomérique, perpendiculaire au plan du cycle, à une position dans le plan du cycle, ce qui en fait équivaut à un basculement de conformation. L'énergie requise pour ce changement dépendrait de la structure entière de la molécule et différerait pour les différents aldoses,

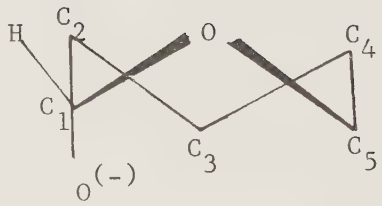


état initial

anomère équatorial



état de transition



ISBELL, 1962

anomère axial

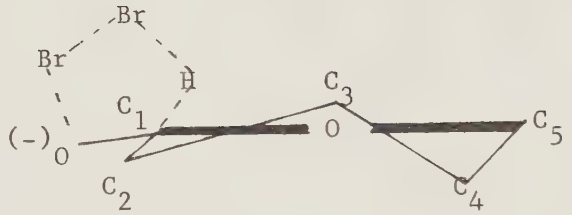


Schéma II

puisqu'on sait [18] que la conformation d'un aldose est fonction de la stéréochimie des substituants ainsi que de leur polarité et de leur encombrement. (schéma II).

Ce schéma lui a permis de conclure que la barrière d'énergie nécessaire à l'oxydation des aldoses est plus basse pour les anomères équatoriaux que pour les anomères axiaux, et donc que l'oxydation des anomères équatoriaux se fait plus vite que celle des anomères axiaux.
Les hypothèses avancées par ISBELL sont en accord avec les résultats expérimentaux.

Ainsi, la formation préférentielle des 1,5-lactones, étrange à priori, sur le plan des concepts thermodynamiques, s'explique-t-elle en tous cas parfaitement grâce aux travaux d'ISBELL, précédemment mentionnés, qui font intervenir l'oxydation directe de la forme la plus stable de l'ose, la forme pyranose à six chaînons.

2) Glycosides -

Une autre réaction fondamentale de la chimie des oses est la formation des glycosides par action du méthanol chlorhydrique sur les aldoses. L'intérêt porté à cette réaction s'est développé très tôt à la suite de la mise en évidence successive de trois composés obtenus lors de la même réaction faisant intervenir l'action du méthanol chlorhydrique sur le D-glucose ; ainsi, dès 1893, E. FISCHER [19] obtenait un dérivé "α -méthyl-glucoside", maintenant connu sour le nom d' α -méthyl-D-glucopyranoside ; l'année suivante, ALBERDA VAN EKENSTEIN [20] isolait le " β -méthyl-glucoside" ou β -méthyl-D-glucopyranoside ; et vingt ans plus tard, E. FISCHER [21] isolait un troisième

---

19 - E. FISCHER, Chem. Ber., 26 (1893) 2400

20 - W. ALBERDA VAN EKENSTEIN, Rec. Trav. Chim., 13 (1894) 183.
21 - E. FISCHER, Chem. Ber., 47 (1914) 1980.

composé, le" γ -méthyl-glucoside", isomère des deux précédents et dont on sait maintenant qu'il s'agit d'un mélange des méthyl α - et β -D-glucofuranosides.

L'obtention de ces trois dérivés isomères entraîna une étude extensive de la réaction, concernant l'analyse des produits réactionnels et la détermination de leurs structures ; dans ce domaine, on peut citer les travaux d'HAWORTH et HIRST [22] qui établirent une relation entre les vitesses d'hydrolyse acide des aldosides et leurs structures ; ils montrèrent qu'en général les aldofuranosides sont hydrolysés plus vite que les aldopyranosides correspondants.

22 - W.N. HAWORTH et E.L. HIRST, J. Chem. Soc., (1930) 2615.

A l'heure actuelle, les travaux se développent plus particulièrement sur un aspect nouveau de cette réaction et qui concerne les possibilités qu'offre la réaction en tant que moyen de relier la structure et la conformation des composés cycliques à leur réactivité chimique.

Très tôt dans la littérature des recherches ont été faites au sujet du mécanisme possible de cette réaction, et dès 1895 E. FISCHER [23] proposait des intermédiaires acycliques diméthylacétals lors de la formation des méthyl-glycosides ; cette hypothèse a d'ailleurs été infirmée récemment par BARKER [24], comme nous le verrons par la suite.

23 - E. FISCHER, Chem. Ber., 28 (1895) 1145 ; cf réf. 24.
24 - D.D. HEARD et R. BARKER, J. Org. Chem., 33 (1967) 740.

A la suite des travaux de FISCHER [23], beaucoup d'informations ont été obtenues à partir de l'étude de l'hydrolyse des glycosides, les travaux sur leur

formation directe étant plus rares probablement à cause des difficultés rencontrées lors de l'analyse des produits ; dans cette optique, LEVENE et Coll. [25] étudièrent la méthanolyse de neuf monosaccharides et tracèrent les courbes de vitesse montrant les changements de proportions du sucre libre et des alkyl-furanosides et pyranosides ; ils établirent que les furanosides sont formés très tôt au cours de la méthanolyse et que leur concentration décroit au fur et à mesure que la concentration en pyranosides augmente.

---

25 - P.A. LEVENE, A.L. RAYMOND et R.T. DILLON, J. Biol. Chem., 95 (1932) 699.

Depuis, les progrès réalisés dans les techniques chromatographiques ont permis une analyse plus facile des produits réactionnels et les travaux concernant la formation des glycosides se sont largement étendus ; les informations recueillies par ces méthodes ont permis de confirmer les résultats précédents [25] et de préciser les étapes de la réaction ; à l'heure actuelle, certaines hypothèses mécanistiques ont pu être avancées, bien que la question du passage par des intermédiaires cycliques ou acycliques reste ouverte.

Les travaux les plus marquants dans ce domaine ont été réalisés par BISHOP et COOPER [26,27] ; leur premier article est consacré à une étude de la méthanolyse du D-xylose par chromatographie en phase gazeuse, et leur second est une extension du précédent au D-arabinose, D-lyxose et D-ribose.

---

26 - C.T. BISHOP et F.P. COOPER, Can. J. Chem., 40 (1962) 224.
27 - C.T. BISHOP et F.P. COOPER, Can. J. Chem., 41 (1963) 2747.

Par cette méthode, ils établirent pour chaque pentose les courbes de vitesse relatives à chacun des quatre glycosides correspondants et les données quantitatives concernant la composition des équilibres, ce qui les conduisit aux résultats suivants :

- Lors de la méthanolyse de chaque pentose, la concentration en sucre libre décroit très rapidement alors que dans le même temps la concentration en furanosides augmente ; cette concentration décroit ensuite alors que se forment des pyranosides.

- En faisant varier la température, ils ont pu établir que la réaction progressait vers un équilibre à travers quatre réactions distinctes classées dans l'ordre suivant :

(1) pentose ⟶ furanosides

(2) anomérisation des furanosides

(3) furanosides ⟶ pyranosides

(4) anomérisation des pyranosides.

- Au cours de la conversion des furanosides en pyranosides, le rapport des anomères α sur les anomères β est le même dans les deux formes de cycle et demeure constant jusqu'à ce que la concentration en furanosides soit faible et donc que la réaction d'anomérisation des pyranosides soit prédominante.

- La conversion des furanosides en pyranosides procède avec rétention de configuration.

- la réaction d'anomérisation des furanosides (2) est la plus rapide des quatre réactions, par exemple, pour le D-xylose, cette vitesse de réaction est 400 fois plus grande que la vitesse d'anomérisation des pyranosides, et elle est suivie des réactions (1), (3) et (4) par ordre de vitesse décroissante.

(2) > (1) > (3) > (4)

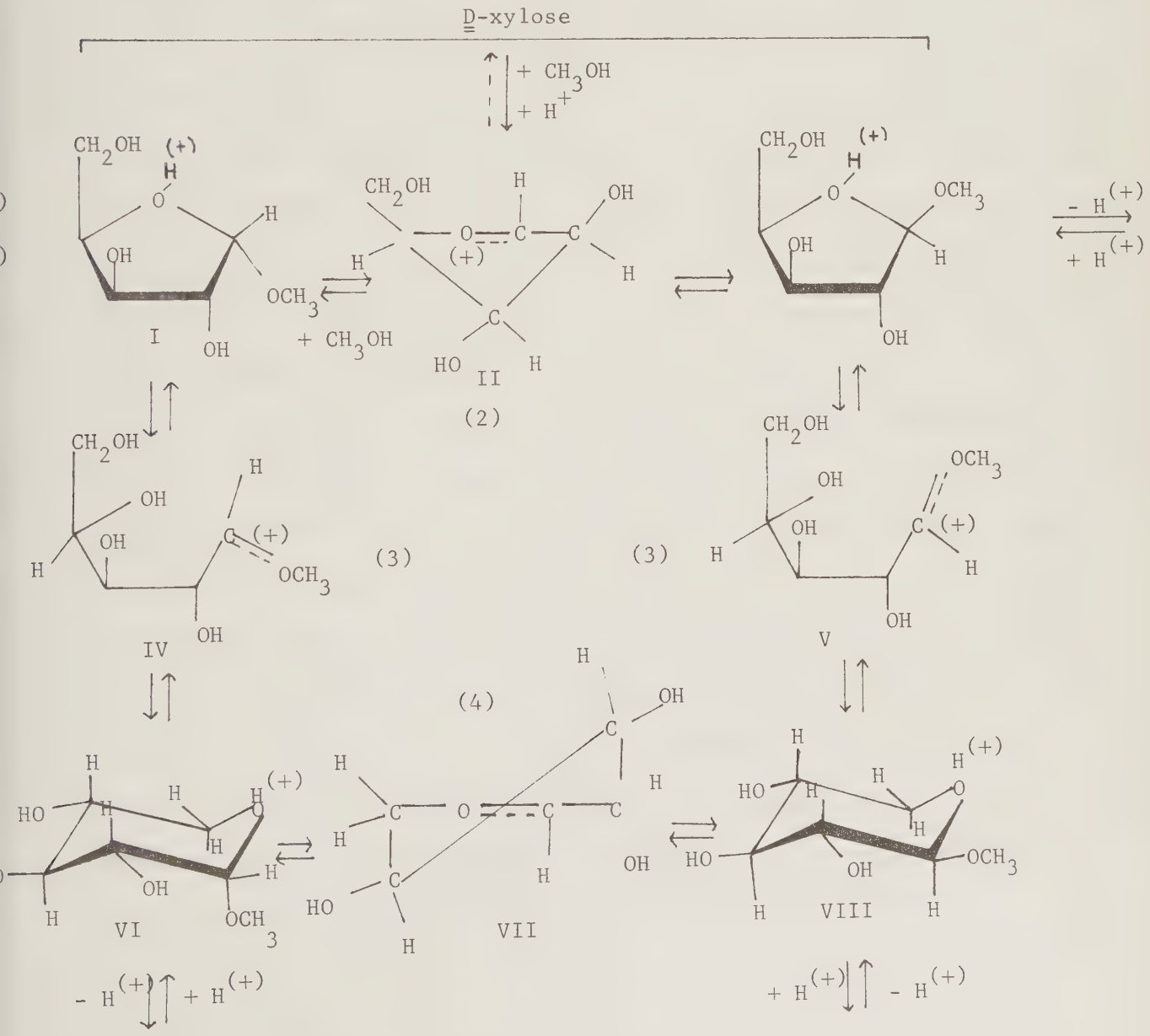
Sur la base de ces résultats, BISHOP et COOPER [26] ont proposé un mécanisme possible pour la méthanolyse du D-xylose, mécanisme explicitant les séquences décrites tout en restant conforme aux mécanismes acceptés

pour la formation et l'hydrolyse des acétals [28], qu'ils ont ensuite étendu à la méthanolyse des quatre pentoses [27].

---

28 - J. HINE, Physical Organic Chemistry, Mc Graw Hill Book Company, Inc., New(York (1956) ; cf réf. 8.

Le mécanisme postulé par BISHOP et COOPER pour la méthanolyse des pentoses est illustré dans le schéma suivant qui montre la formation des méthyl-D-xylosides.



Ce schéma repose sur une hypothèse de départ selon laquelle les formes furanoses et pyranoses du xylose diffèreraient au point de vue réactivité de la même façon que les formes furanosides et pyranosides des réactions (2) et (4) respectivement, ce qui impliquerait que la formation initiale de l'acétal (1) procèderait en premier par un intermédiaire furanose plus réactif. Pour les autres étapes de la réaction, elles rendent compte des résultats expérimentaux ; ainsi, les ions carbonium cycliques II et VII postulés comme intermédiaires des réactions (2) et (4) respectivement, explicitent bien les différences de réactivité des formes furanosides et pyranosides, puisqu'on peut supposer que l'anomérisation des furanosides (2) entraîne un changement conformationnel très faible lors du passage des formes furanosides I et III à l'ion carbonium intermédiaire II, et que par contre l'anomérisation des pyranosides (4) impliquant le passage d'une forme pyranoside chaise stable VI et VIII à un ion carbonium demi-chaise VII entraîne un changement conformationnel beaucoup plus important. Ce schéma explique enfin la rétention de configuration observée sur le carbone anomère C-1 lors de la conversion des furanosides en pyranosides (3) ; en effet, si on considère la géométrie des intermédiaires acycliques IV et V formés par protonation des furanosides I et III, on voit que la fermeture en C-5 requiert une rotation autour de la liaison C-3 - C-4 d'environ 10°, alors qu'une anomérisation simultanée nécessiterait en plus une rotation de 180° autour de la liaison C-1 - C-2 ; donc on peut s'attendre à ce que le produit dominant de la réaction soit celui qui demande le moins de changement possible. Cependant, le mécanisme de cette étape n'est pas encore parfaitement clair et, comme l'ont laissé entendre BISHOP et COOPER [26], la possibilité d'intermédiaires cycliques n'est pas totalement écartée.

A l'heure actuelle, bien que des hypothèses aient été émises sur la possibilité d'un intermédiaire cyclique ou acyclique dans la formation des glycosides, le problème n'est pas résolu et un travail récent de HEARD et BARKER [24] discute des possibilités d'un intermédiaire acyclique. HEARD et BARKER [24] reprirent les observations de BISHOP et COOPER [27] selon lesquelles la vitesse de glycosidation des pentoses serait affectée par leur configuration, et ils trouvèrent que la vitesse de formation des méthyl-glycosides décroissait à travers les séries ribose, xylose, arabinose et lyxose, ce qui était conforme aux observations précédentes [27] . Un effet similaire de configuration sur la vitesse de formation d'hétérocycles à cinq chaînons avait été observé dans la formation acido-catalysée des anhydro-pentitols [29] , réaction procédant probablement par l'intermédiaire d'un état de transition acyclique ; ces deux réactions parallèles présentant certaines analogies, ils examinèrent la possibilité d'un intermédiaire acyclique dans la formation des glycosides.

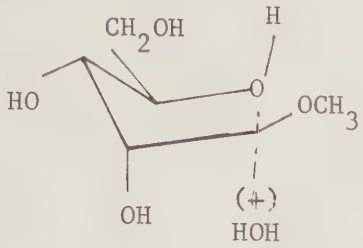
---

29 - B.G. HUDSON et R. BARKER, J. Org. Chem., 32 (1967) 3650.

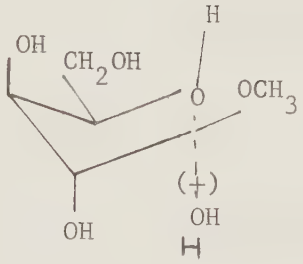
FISCHER [23] avait déjà proposé comme intermédiaires de glycosidation des diméthylacétals acycliques, ils reprirent donc cette possibilité et montrèrent que l'hypothèse de tels intermédiaires était erronée ; cependant, par analogie avec la réaction de cyclisation des anhydro-pentitols [29] , ils pensent que l'effet de configuration sur la vitesse du processus suggère fortement des intermédiaires acycliques dans la glycosidation des pentoses, et ils ont postulé pour ces intermédiaires quatre états de transition analogues à ceux présentés par HUDSON et BARKER [29] dans la déshydratation acido-catalysée des pentitols et conformes à la règle selon laquelle l'hydroxyle en C-2 serait axial dans l'état de transition ; le schéma ci-dessous nous

montre les états de transition postulés comme favorables pour la formation des glycosides à partir des pentoses.

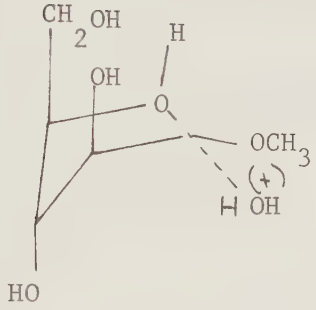
D-ribose



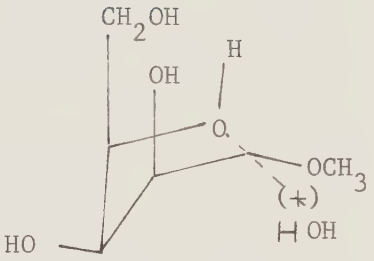
D-xylose



D-arabinose



D-lyxose



Les résultats obtenus depuis les travaux de FISCHER [19] en 1893 nous montrent que le mécanisme de la réaction de formation de glycosides est un processus complexe puisqu'il reste encore certains points à établir en ce qui concerne les intermédiaires cycliques ou acycliques intervenant dans la réaction. Cependant, les travaux de BISHOP et COOPER [26,27] ont largement contribué à la connaissance du mécanisme réactionnel en établissant de façon indiscutable la séquence générale des réactions de formation des glycosides à partir des pentoses.

Cette séquence réactionnelle montre que la formation des glycosides se déroule en deux phases importantes ; une étape rapide sous contrôle cinétique conduisant à un hétérocycle à cinq chaînons, et une étape lente sous contrôle thermodynamique conduisant à la formation du composé le plus stable (schéma III).

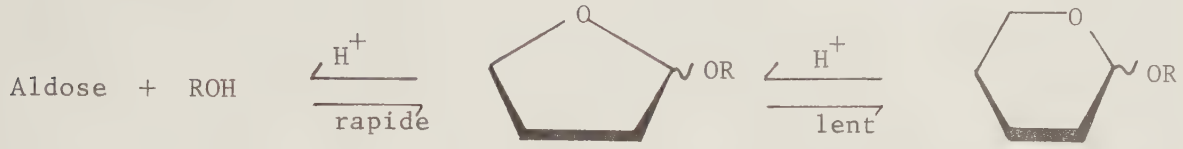


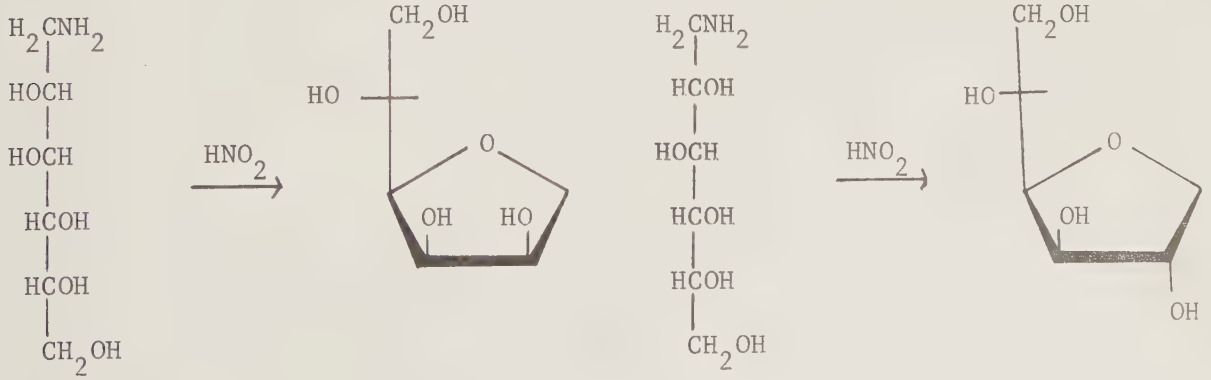
Schéma III

II - REACTIONS IRREVERSIBLES - FORMATION D'ANHYDRIDES D'OSES ET POLYOLS

1) Désamination nitreuse de dérivés glucidiques en chaîne ouverte :

a) Désamination nitreuse des 1-amino 1-désoxy alditols -

La désamination nitreuse de 1-amino 1-désoxy alditols conduit à la formation d'hétérocycles à cinq chaînons de type 1,4-anhydride ; ce type de réaction a été étudié en particulier par WIGGINS [30,31] et peut être illustré par la conversion du 1-amino 1-désoxy D-mannitol [30] (1) et du 1-amino 1-désoxy D-glucitol [31] (2) en 1,4-anhydro D-mannitol (3) et en 1,4-anhydro D-glucitol (4) respectivement.



(1) (3) (2) (4)

La formation de ces hétérocycles à cinq chaînons peut être considérée comme le résultat d'une substitution intramoléculaire de type SN_1 entre un hydroxyle de la chaîne carbonée en position favorable et le carbone en C-1.

---

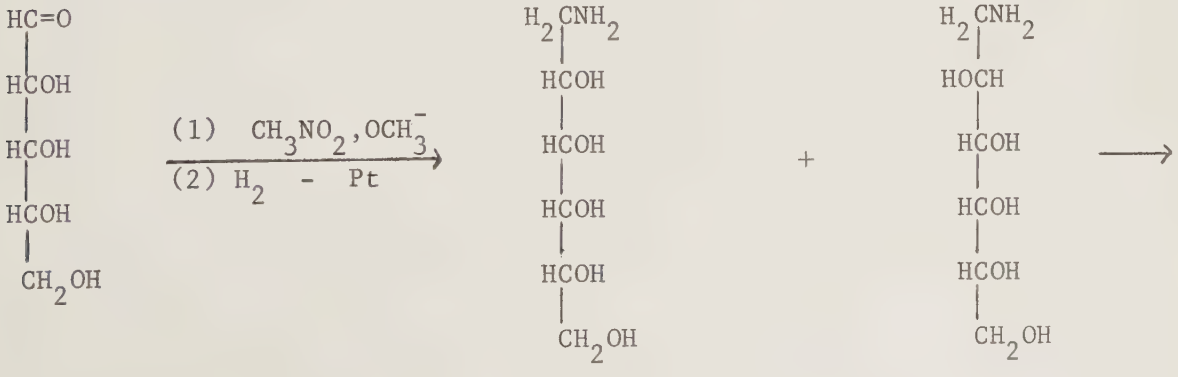
30 - V.G. BASHFORD et L.F. WIGGINS, Nature, 165 (1950) 566.
31 - V.G. BASHFORD et L.F. WIGGINS, J. Chem. Soc., (1948) 299.

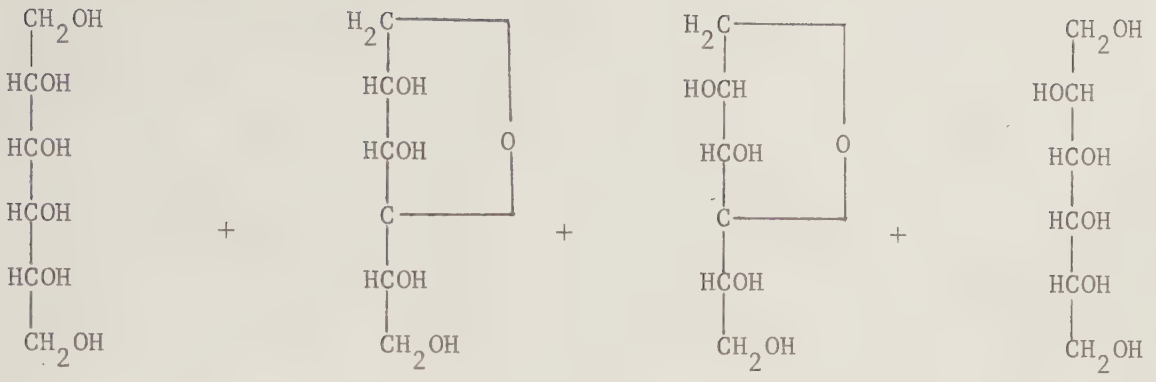
Il semble que le mécanisme de cette réaction soit maintenant assez bien établi ; cependant, il faut noter qu'il existe d'importantes disparités dans les rendements de cette réaction ; nous pensons que ces disparités peuvent être en rapport avec la conformation de la chaîne ouverte de départ. Ainsi, la désamination nitreuse du 1-amino 1-désoxy D-allitol et du 1-amino 1-désoxy D-ribitol conduit respectivement à 50 % de 1,4-anhydro D-allitol et à un rendement quantitatif en 1,4-anhydro D-ribitol. Récemment, BARKER [32] en 1964 a utilisé la désamination nitreuse de 1-amino 1-désoxy alditols pour réaliser la synthèse des 1,4-anhydro hexitols non synthétisés dans la littérature. A cette fin , il est parti des quatre pentoses qu'il a soumis à la séquence de réaction suivante :

Pentose $\xrightarrow[(2)\ H_2 - Pt]{(1)\ CH_3NO_2, OCH_3^-}$ deux 1-amino 1-désoxy alditols épimères $\xrightarrow{HNO_2}$

deux 1,4-anhydro hexitols épimères.

Le schéma suivant montre les résultats obtenus à partir du D-ribose qui sont conformes à ceux obtenus avec les autres pentoses.





1,4-anhydro D-allitol 28 % 1,4-anhydro D-altritol 22 %

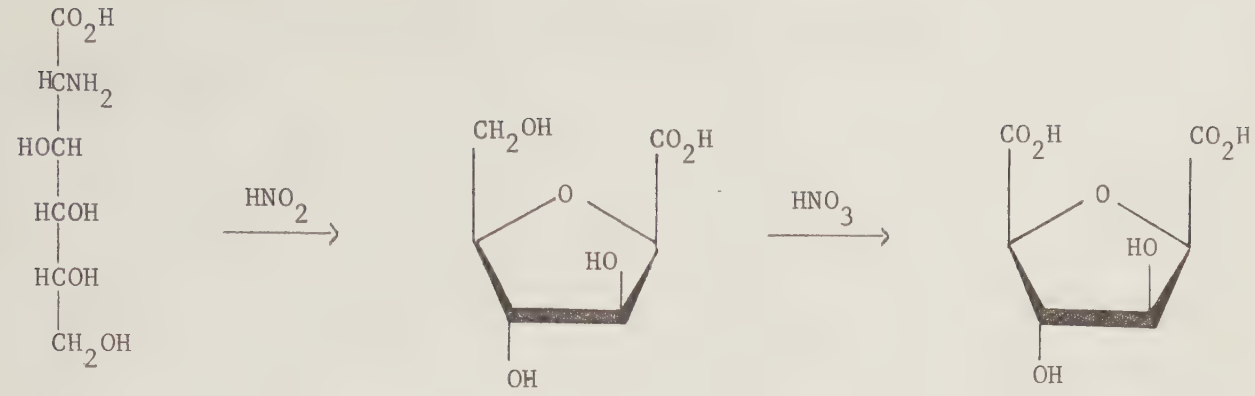
32 - R. BARKER, J. Org. Chem., 29 (1964) 869.

b) Désamination nitreuse d'acides 2-amino 2-désoxy aldoniques -

Les premiers travaux dans ce domaine remontent à TIEMANN et HAARMANN [33] en 1886 ; ils furent suivis de ceux de FISCHER [34]. Ces auteurs ont montré que la désamination nitreuse d'un acide 2-amino 2-désoxy aldo-hexonique donne en général l'acide 2,5-anhydro aldo-hexonique correspondant.

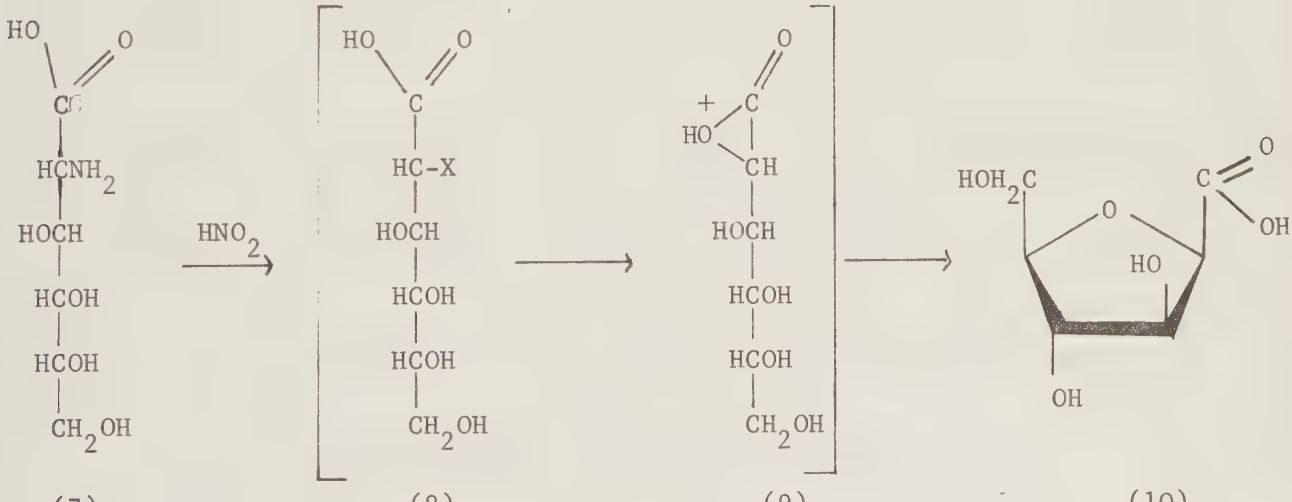
33 - F. TIEMANN et R. HAARMANN, Chem. Ber., 19 (1886) 1257.
34 - E. FISCHER et F. TIEMANN, Chem. Ber., 47 (1894) 138.

Les amino-acides hexoniques utilisés [33,34] ont été préparés par une méthode classique d'allongement de chaîne partant d'un pentose et qui fait intervenir intermédiairement la glycosylamine correspondante. Les acides 2,5-anhydro-hexoniques obtenus par désamination nitreuse de ces acides 2-amino-aldohexo-niques ont été isolés sous la forme d'acides 2,5-anhydro-hexariques après oxydation par l'acide nitrique. Ce type de réaction est illustré par l'oxy-dation de l'acide 2-amino 2-désoxy D-gluconique [34] (5) en acide 2,5-anhydro D-glucarique (6) par oxydations successives par l'acide nitreux, puis par l'acide nitrique.



(5) (6)

Comme cet exemple nous le montre, il est maintenant apparent que la désamination nitreuse d'acides 2-amino 2-désoxy aldoniques se fait avec rétention de configuration. Cette rétention absolue de configuration, inattendue dans un mécanisme de type SN_1, a été interprétée par FOSTER [35] comme résultant de la formation d'un intermédiaire instable α -lactone (9) qui subirait une attaque par l'hydroxyle en C-5 ; ce processus, faisant intervenir une double inversion, explique la rétention de configuration observée ; il est schématisé dans la séquence suivante :



(7) (8) (9) (10)

35 - A.B. FOSTER, Chem. Ind. (London) (1950) 566 ; cf J. DEFAYE, Advances in Carbohydrate Chem., 25 (1970) 181.

c) Désamination nitreuse du 2-amino 2-désoxy D-glucose diéthyl dithioacétal -

DEFAYE et Coll. [36] ont montré que cette réaction se comportait différemment suivant le pH du milieu dans lequel elle était réalisée.

En milieu acide faible, pH $\sim$ 7 (acide acétique et nitrite de sodium), la réaction conduit principalement au 2-S-éthyl 1,2-dithio α -D-mannofuranoside (12), alors qu'en milieu acide fort, pH < 1, elle conduit essentiellement au 2-S-éthyl 2-thio D-glucose (13), comme HORTON et Coll. [37] l'ont montré. Dans les deux cas, il y aurait participation d'un groupe thioéthyl dans l'étape initiale de stabilisation de l'ion carbonium, mais le cours de la réaction serait influencé par le pH du milieu. La réaction serait de type cinétique à pH $\sim$ neutre et conduirait au composé (12) à cinq chaînons par attaque de l'hydroxyle en C-4 sur le C-1, alors qu'elle serait thermodynamique et conduirait au composé (13) à six chaînons à pH < 1 ; dans ce dernier cas, il y aurait attaque du solvant en C-1 avec formation d'un hémiacétal rapidement hydrolysé en aldéhyde, lequel se réarrange en la

---

36 - J. DEFAYE, T. NAKAMURA, D. HORTON et K.D. PHILIPS, Carbohyd. Res., 16 (1971) 133.

37 - D. HORTON, L.G. MAGBANUA et J.M.J. TRONCHET, Chem. Ind. (London) (1966) 1718 ; A.E. EL ASHMAWY, D. HORTON, L.G. MAGBANUA et J.M.J. TRONCHET, Carbohyd. Res., 6 (1968) 299.

---

forme thermodynamiquement la plus stable de l'aldose (13), schéma IV.

2) Déshydratation acido-catalysée de polyols :

La déshydratation acido-catalysée d'alditols en 1,4-anhydro alditols a été le sujet de nombreuses investigations [38] ; ce fut BOUCHARDAT [39] qui, en 1875, isola le premier 1,4-anhydro alditol obtenu par conversion du D-mannitol en 1,4-anhydro D-mannitol sous l'action de l'acide chlorhydrique sous pression réduite ; la structure de ce dernier composé ne fut d'ailleurs

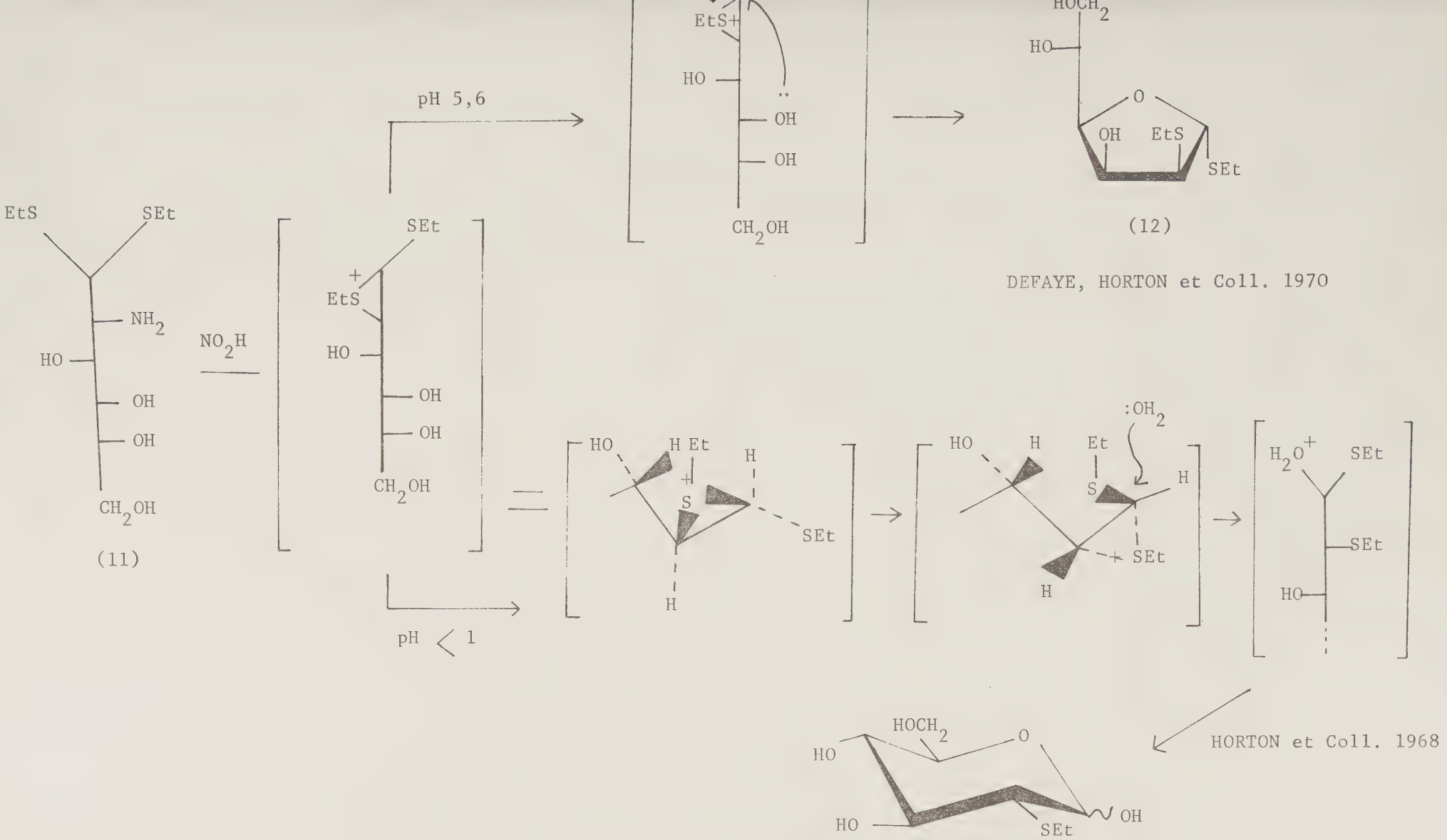

pH 5,6
EtS+
HO
OH
OH
CH2OH
HOCH2
HO
O
OH
EtS
SEt
(12)
DEFAYE, HORTON et Coll. 1970
EtS
SEt
NH2
HO
OH
OH
CH2OH
(11)
NO2H
SEt
+
EtS
HO
OH
OH
CH2OH
pH < 1
HO
H Et
+
S
H
SEt
H
:OH2
Et
H
+ SEt
H
H2O+
SEt
SEt
HO
HOCH2
O
HO
HO
SEt
OH
(13)
HORTON et Coll. 1968

Schéma IV

38 - L.F. WIGGINS, Advances in Carbohydrate Chem., 5 (1950) 191.
39 - G. BOUCHARDAT, Ann. Chim. et Phys.,[5], 6 (1975) 100 ; cf réf. 38.

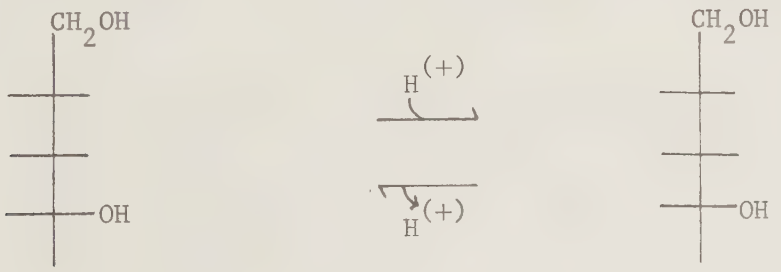
élucidée qu'en 1922 par VAN ROMBURGH et VAN DER BURG [40].

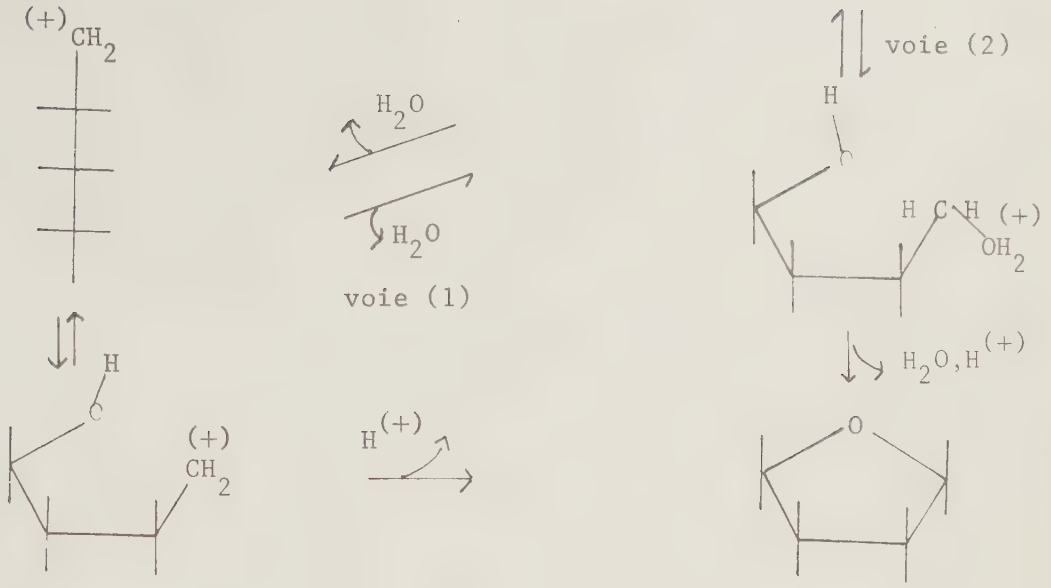
40 - P. VAN ROMBURGH et J.H.N. VAN DER BURG, Proc. Acad. Sci., Amsterdam, 25 (1922) 335 ; cf réf. 38.

Cependant, l'intérêt accordé à ces anhydro alditols ne remonte qu'à ces dernières années, et il faut attendre 1945 pour que GRANDEL [41] se penche sur la déshydratation des pentitols.

41 - F. GRANDEL (to Alien Property Custodian), U.S. Pat., 2 (1945) 375, 915 ; cf réf. 38.

Depuis, les travaux se sont portés sur l'étude du mécanisme de déshydratation acido-catalysée des alditols, et les travaux les plus marquants dans ce domaine sont dûs à HUDSON et BARKER [29] . Jusqu'alors, le mécanisme proposé pour cette réaction consistait en un déplacement nucléophile d'un groupement partant protoné en C-1 par un hydroxyle de la chaîne carbonée en position favorable et souvent placé en C-4 ; mais, en aucun cas, la possibilité d'ions carbonium comme intermédiaires de la réaction n'avait été écartée. A cette fin, HUDSON et BARKER [29] examinèrent la cyclisation de séries d'alditons pour décider entre les deux possibilités mécanistiques discutées précédemment et schématisées ci-après :





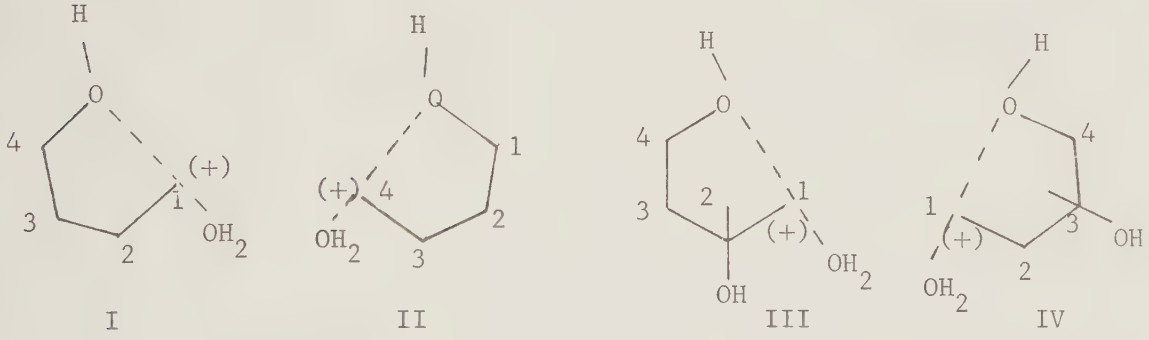
Par cyclisation acido-catalysée de tétritols et de pentitols, ils obtinrent comme produit majeur et souvent unique celui formé avec rétention de configuration par la fermeture du cycle entre l'hydroxyle en C-4 et le carbone C-1 cette observation les conduisit à admettre que la formation d'un ion carbonium comme intermédiaire de la réaction de cyclisation des polyols n'était guère favorable, puisqu'aucun produit annexe pouvant provenir de réactions secondaires n'avait pu être isolé. Ils postulèrent donc pour la cyclisation des alditols une réaction de déplacement de type SN_2 schématisée précédemment suivant la voie (2).

La seconde partie de leurs travaux est consacrée aux effets des substituants et de leur configuration sur la vitesse de formation du cycle tétrahydrofuranne à partir de polyols.

L'effet de substitution est bien mis en évidence par comparaison entre la déshydratation acido-catalysée du 1,4-butanediol, du 1,2,4-butanetriol et du 2-méthyl 1,4-butanediol ; le remplacement d'un hydrogène en C-2

par un hydroxyle et un méthyle provoque respectivement un abaissement et une augmentation de la vitesse de cyclisation. Ils ont attribué ces résultats aux effets inductifs des groupements OH et CH_3 qui influenceraient le développement de l'état de transition cyclique en affectant et le groupe nucléophile entrant, et le groupe électrophile attaqué.

Ainsi, le 1,4-butanediol possède deux états de transition équivalents I et II alors que le 1,2,4-butanetriol en possède deux non équivalents III et IV, et dans ce dernier cas le groupe hydroxyle en C-2 décroit la facilité de formation de ces deux états de transition, soit en abaissant le pouvoir nucléophile du groupe entrant (en IV), soit en affectant la distribution de charge (en III).

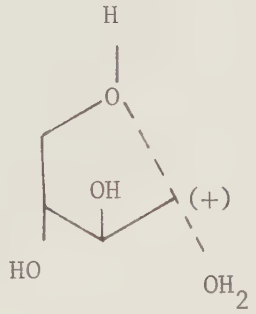


Par comparaison entre les vitesses de cyclisation des tétritols, ils ont montré d'autre part que la configuration des substituants joue un rôle important sur les vitesses de réaction. Ils ont montré que le thréitol (V) se cyclise 2,3 fois plus vite que l'érythritol (VI), donc que la présence d'hydroxyles cis abaisse la vitesse de formation du cycle ; ils ont attribué ces observations d'une part au fait que les interactions dipôles - dipôles sont différentes dans l'état de transition pour le thréitol VII et pour l'érythritol VIII ; en VIII les dipôles C - O sont éclipsés, alors qu'en VII

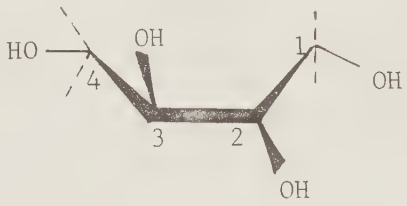
ils ne le sont pas, et, d'autre part, ils ont attribué ces différences de vitesses aux différences de conformation des états fondamentaux : en fait, pour le thréitol l'état fondamental (IX) serait proche de l'état de transition (VIII), alors que pour l'érythritol l'état de transition (X) aurait une chaîne carbonée en extension, ce qui impliquerait une rotation supplémentaire autour de la liaison C-2 - C-3 pour atteindre cet état de transition ; les autres étapes communes aux deux réactions étant évidemment la protonation et la rotation autour de la liaison C-3 - C-4 amenant l'hydroxyle-4 en position d'attaque favorable par rapport au C-1.

thréitol

V

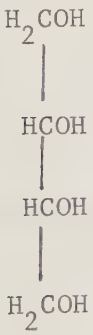


VII

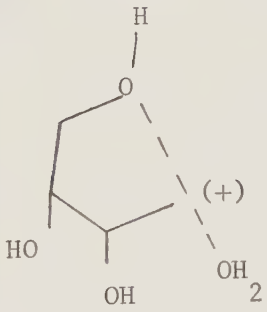


IX

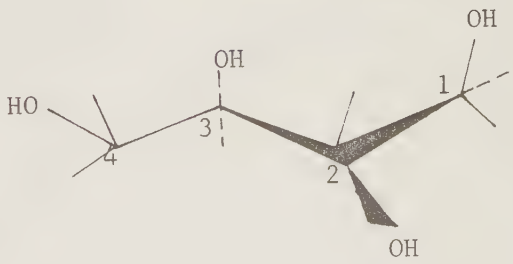
érythritol



VI



VIII

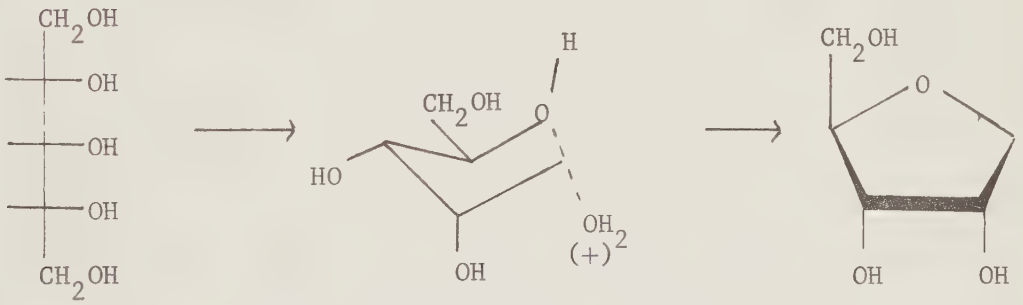


X

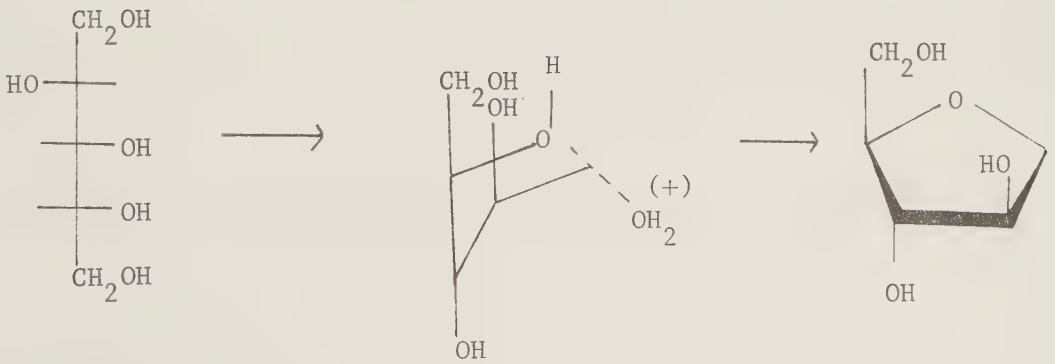
HUDSON et BARKER [29] ont étendu leurs travaux aux pentitols et ont montré que la présence d'un substituant en C-4 modifiait les conclusions tirées à partir des systèmes à quatre chaînons dans lesquels le groupe entrant est identique au groupement partant. Ils ont établi par comparaison avec les vitesses relatives d'anhydrisation des pentitols que l'effet de configuration sur les vitesses de cyclisation est important et que le facteur dominant la cyclisation est le rapport existant entre l'hydroxyle en C-2 et le groupe hydroxyméthyle en C-4 : lorsque ces deux substituants sont cis dans le produit réactionnel, la réaction est lente, alors que lorsqu'ils sont trans elle est rapide.

En accord avec les résultats obtenus pour la cyclisation acido-catalysée des pentitols et qui montrent que les vitesses de réaction décroissent dans le sens ribitol > xylitol > arabinitol > lyxitol, ils ont postulé quatre états de transition favorables à la cyclisation et schématisés ci-dessous :

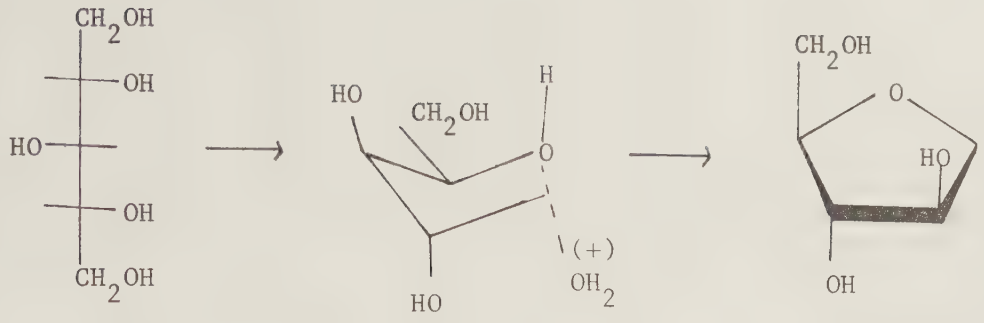
ribitol



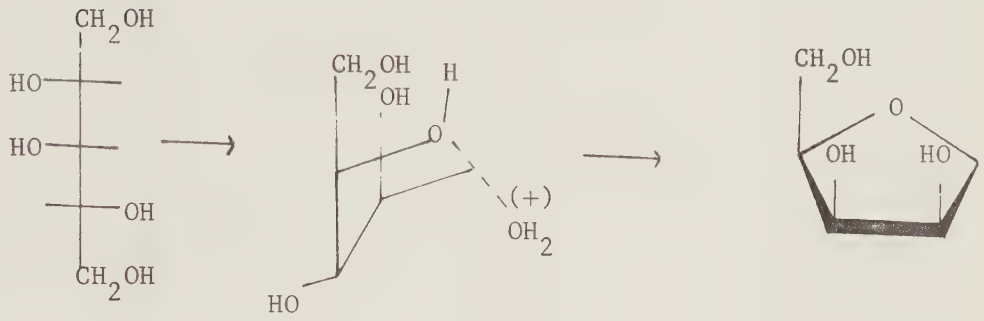
arabinitol



xylitol



lyxitol



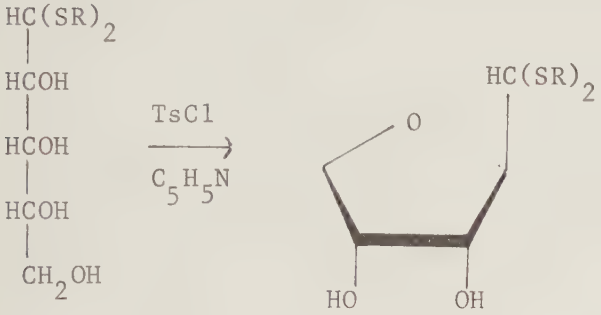
Ces quatre états de transition expliquent la différence de réactivité des quatre pentoses en montrant que quatre interactions retardent la fermeture du cycle :

- la plus importante est l'interaction entre le groupe partant et l'hydroxyle en C-2 qui favorise un état de transition dans lequel l'hydroxyle en C-2 est axial.
- ensuite vient l'interaction entre un hydroxyméthyle axial en C-4 et un hydroxyle axial en C-2 dans l'état de transition
- une interaction plus faible entre un groupe hydroxyméthyle en C-4 et un hydroxyle en C-3 cis dans le produit réactionnel
- l'interaction la plus faible étant due à la présence de groupes hydroxyles en C-2 et C-3 cis dans le produit réactionnel.

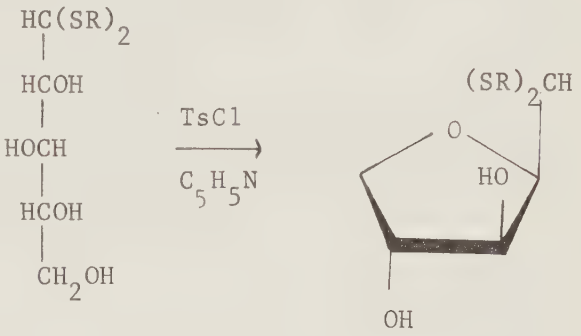
3) Déplacement de sulfonates par une base sur un dithioacétal de pentose :

Ce sont des réactions de type SN_2 qui procèdent avec inversion de configuration sur l'atome de carbone portant le groupe sulfonyle. Cette réac-

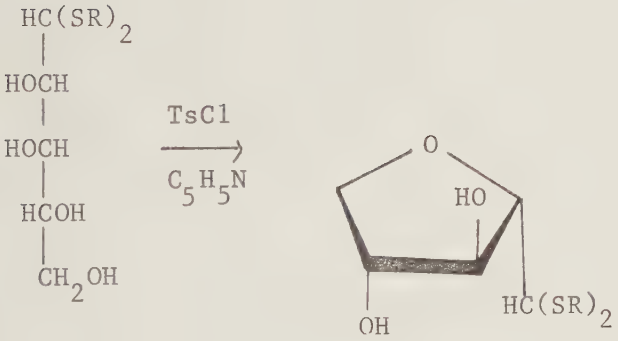
tion a été particulièrement étudiée dans le cas des pentoses par ZINNER [2,3] et Coll., puis par DEFAYE [4], qui ont montré que l'action d'un équivalent moléculaire d'un chlorure d'acide sulfonique dans la pyridine sur les dithioacétals des D-ribose (1), D-xylose (2) et D-lyxose (3) conduit aux 2,5-anhydropentoses correspondants, alors que la même réaction tentée sur le même dérivé de l'arabinose (4) ne conduit qu'au sulfonate en C-5.



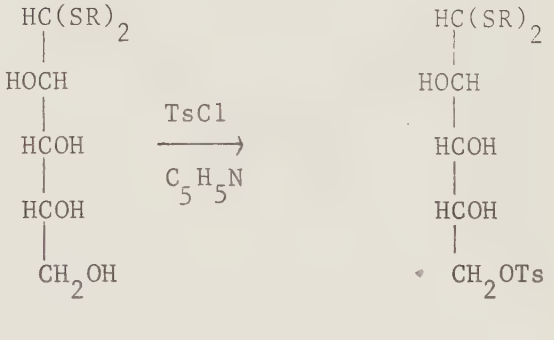
(1)



(2)



(3)



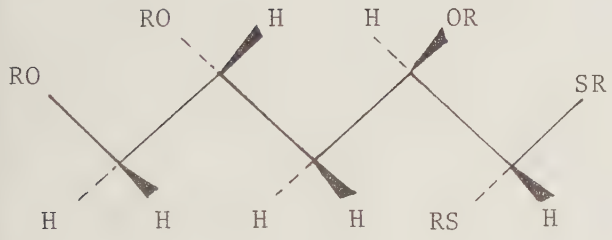
(4)

Le mécanisme de cette réaction a pu être expliqué sur des bases conformationnelles par DEFAYE et HORTON [5] en admettant dans tous les cas une estérification préalable supposée conduire au sulfonate en C-5.

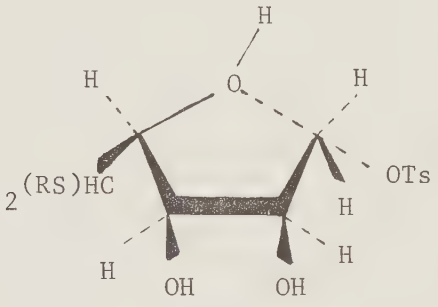
Comme il a été montré en r.m.n. pour les pentoses peracétylés dialkyl dithioacétals [6], le dithioacétal de l'arabinose est stable dans la conformation zig-zag planaire développée (5) alors que dans les trois autres cas, une déstabilisation de cette forme, du fait d'interactions parallèles-1,3

le long de la chaîne, conduit à une conformation "faucille". L'énergie requise pour aboutir alors à un état de transition favorable au déplacement du sulfonate primaire par l'hydroxyle en C-2 serait ainsi relativement faible pour les dérivés xylo (7), lyxo (8) et ribo (9), alors que le développement d'un tel état de transition sur le dérivé arabino (6) serait dans le même temps à l'origine de répulsions stériques entre les hydroxyles en C-3, C-4 et les dithioacétals en C-1 qui seraient du même côté du cycle.

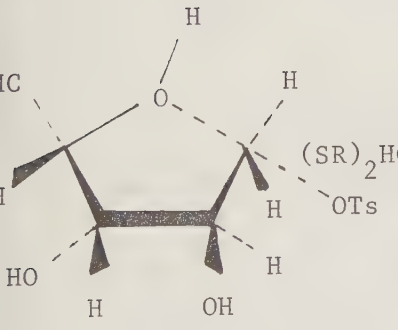
On peut penser que les dérivés non acétylés se comportent de la même façon, d'où une relation directe entre la stabilité conformationnelle de ces composés et le comportement de ces mêmes dérivés.



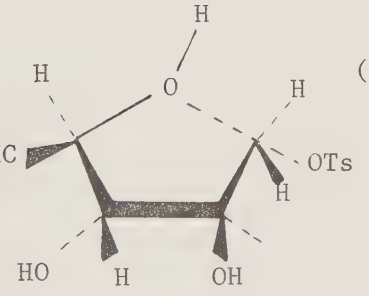
(5)



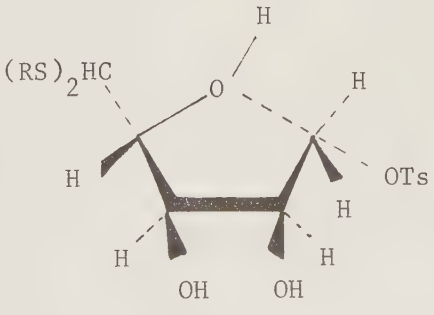
(6)



(7)



(8)



(9)

CONCLUSION

Dans ce qui précède, nous avons vu que chez les oses deux types de réactions conduisent à des hétérocycles à cinq ou six chaînons à partir de dérivés acycliques ; ce sont les réactions réversibles et les réactions irréversibles. La formation des aldonolactones et des glycosides, résultant de l'oxydation et de la méthanolyse des aldoses respectivement, illustre les réactions de type réversible. Comme nous l'avons vu précédemment, il est bien établi maintenant que l'oxydation des aldoses par l'eau de brome conduit d'abord à des 1,5-aldonolactones, lesquelles s'équilibrent ensuite en 1,4-aldonolactones ; et que la glycosidation des aldoses se fait en deux étapes, la première aboutissant à la formation d'aldofuranosides et la seconde à la formation d'aldopyranosides. Ces résultats montrent donc que les réactions réversibles s'effectuent en deux étapes, l'une rapide sous contrôle cinétique conduisant dans le cas de la formation des aldonolactones à un composé à six chaînons et dans le cas de la formation des glycosides à un composé à cinq chaînons, l'autre lente sous contrôle thermodynamique et conduisant au composé thermodynamiquement le plus favorisé à cinq chaînons pour les lactones et à six chaînons pour les glycosides.

Ces résultats ne peuvent s'expliquer qu'à partir des mécanismes réactionnels, et les travaux d'ISBELL [16] montrant que la formation des lactones résulte de l'oxydation directe de la forme pyranose à six chaînons sont en accord avec la formation préférentielle des 1,5-lactones ; par contre, le mécanisme de la réaction de glycosidation des oses est bien moins connu, et les travaux de BISHOP [26] et BARKER [24] montrent que deux hypothèses demeurent

pour la réaction de formation initiale de l'acétal ; selon BISHOP [26], elle se ferait à travers la forme furanose de l'aldose, alors que pour BARKER[24] elle se ferait par un intermédiaire acyclique.

A la suite de l'étude de ces réactions, d'autres facteurs sont apparus importants dans le déroulement des réactions ; ainsi ISBELL [17] a pu expliquer la différence de réactivité entre les anomères α et β des aldoses lors de leur oxydation par le brome sur des bases conformationnelles : la conformation à l'état initial d'un anomère β possèdant son hydroxyle en C-1 équatorial serait plus proche de l'état de transition activé que dans le cas de l'anomère α possèdant son hydroxyle en C-1 axial, ce qui impliquerait que dans l'oxydation des aldoses nécessitant le passage à l'état de transition activé, la barrière d'énergie serait plus basse pour l'anomère β que pour l'anomère α , et donc que la réaction d'oxydation serait plus rapide pour l'anomère β (schéma II).

D'un autre côté, HEARD et BARKER [24] ont mis en évidence l'influence de la configuration sur les vitesses de glycosidation des pentoses, et ils ont expliqué cet effet configurationnel en postulant quatre états de transition acycliques dans la glycosidation des pentoses.

En ce qui concerne les réactions irréversibles, les exemples fournis précédemment sur la désamination nitreuse de dérivés glucidiques en chaîne ouverte, la déshydratation acido-catalysée d'alditols et le déplacement de sulfonates par une base sur un dithioacétal de pentose montrent que, généralement, on obtient soit un hétérocycle à cinq chaînons, soit des composés linéaires.

Les études réalisées dans ce domaine montrent que les réactions sont de type SN_1 dans le cas de la désamination nitreuse de dérivés glucidiques en chaînes ouvertes, et SN_2 dans les autres cas, mais qu'elles aboutissent

dans tous les cas à des composés de type anhydride-1,4. D'autre part, les résultats obtenus dans ce type de réactions montrent que les rendements obtenus sont différents suivant le composé de départ; ces différences sont attribuées maintenant à la conformation de la chaîne ouverte de départ et aux interactions stériques susceptibles d'intervenir lors de la formation de l'état de transition postulé. Comme pour les réactions réversibles, on a pu noter des effets configurationnels et de substituants sur les vitesses de réaction, cela a été très nettement mis en évidence par BARKER [29] dans la déshydratation acido-catalysée des alditols et par DEFAYE et HORTON [5] dans le déplacement de sulfonates par une base sur un dithioacétal de pentose, et ces résultats ont été alors expliqués sur des bases conformationnelles [29,5] . Ces études méritent encore dans de très nombreux cas d'être précisées ; et c'est l'un des objectifs que nous nous sommes fixés dans le travail expérimental qui suit.

D E U X I E M E P A R T I E

METHANOLYSE DES 1,2-O-ISOPROPYLIDENE-5-O-p-TOLYLSULFONYL PENTOFURANOSES : INFLUENCE DES FACTEURS STERIQUES SUR LA FORMATION DES 2,5-ANHYDROPENTOSES DIMETHYLACETALS

A/ INTRODUCTION

Les différents exemples de formation de systèmes cycliques, empruntés à la chimie des glucides, et que nous avons rappelés dans la première partie de ce travail, montrent que la facilité de formation de ces systèmes n'est pas toujours en rapport avec la stabilité thermodynamique du cycle formé. De façon générale, les réactions cinétiques de cyclisation conduisent toujours à des hétérocycles à cinq chaînons lorsque l'état initial est une chaîne ouverte dans laquelle la libre rotation entre les atomes de carbone n'est pas entravée par la présence éventuelle de systèmes pontés.

Des travaux récents [5] indiquent que ces cyclisations de type cinétique peuvent être soumises néanmoins à des impératifs restrictifs qui feraient intervenir d'une part la conformation de la chaîne ouverte, état initial. On a en effet pu montrer très récemment, soit à la suite d'études en solution faisant intervenir la résonance magnétique nucléaire [42], soit par des études à l'état solide utilisant des méthodes cristallographiques [43], que la conformation des chaînes carbonées ouvertes n'est pas uniformément du type zig-zag planaire comme cela était généralement admis [44], mais que ce type de conformation est même exceptionnel.

---

42 - J. DEFAYE, D. GAGNAIRE, D. HORTON et M. MUESSER, Carbohyd. Res., sous presse.
43 - G.A. GEFFREY et H.S. KIM, Carbohyd. Res., 14 (1970) 207.
44 - L. HOUGH et A.C. RICHARDSON, Day Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vol. I, part F, Elsevier , 1967.

On a pu ainsi mettre en évidence que la conformation de telles chaînes est étroitement sous la dépendance d'interactions parallèles 1,3 de paires de substituants le long de la chaîne qui sont susceptibles de conduire, lors-

qu'aucun encombrement stérique ne s'y oppose, à des rotations autour des liaisons carbonées conduisant à des conformations recourbées. Il est bien évident que de telles conformations sont susceptibles de favoriser des réactions de déplacements intramoléculaires susceptibles de conduire à des systèmes hétérocycliques. DEFAYE et HORTON [5] ont par ailleurs émis l'hypothèse que la conformation de l'état de transition possible, supposé conduire à de telles cyclisations, pourrait également jouer un rôle fondamental dans ces cyclisations.

Il était intéressant de vérifier le domaine d'application de ces hypothèses dans des réactions de solvolyse acido-catalysées conduisant à des hétérocycles à cinq chaînons de type oxolanne et faisant intervenir une série homogène d'isomères de configuration dans la série des pentoses. Rappelons que le principe d'une telle réaction consiste dans la solvolyse d'esters p-toluènesulfoniques terminaux sur des composés supposés être dans les conditions de la réaction dans un équilibre thermodynamique conduisant à la présence d'une proportion notable de chaîne ouverte, laquelle peut donner lieu, par une réaction de déplacement intramoléculaire, à la formation d'un hétérocycle à cinq chaînons, au cours d'une étape irréversible. Les exemples de réactions de ce type décrits dans la littérature s'appliquent à la solvolyse acido-catalysée du 1,2-O-isopropylidène 3,5-di-O-p-tolylsulfonyl D-xylofuranose [1] et du 1,2-O-isopropylidène 5,6-di-O-p-tolylsulfonyl D-glucofuranose [45]. Nous les avons étendues de façon comparative à l'ensemble des isomères de configuration dans la série des pentoses.

---

45 - J. DEFAYE et V. RATOVELOMANANA, Carbohyd. Res., 17 (1971) 57.

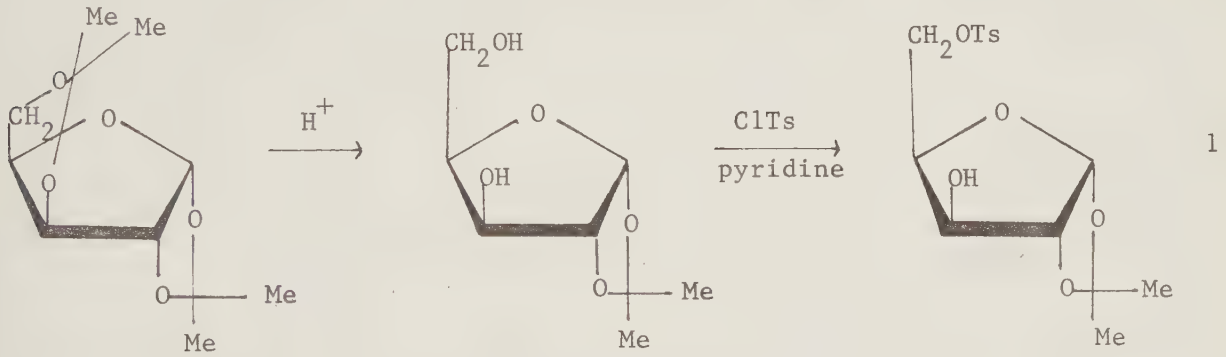
B/ RESULTATS ET DISCUSSION

L'étude comparative de la fermeture des cycles conduisant à un hétérocycle 2,5 anhydride à partir d'un précurseur 5-O-p-tolylsulfonyl pentose en fonction de la configuration relative du pentose a nécessité la préparation des quatre 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl pentofuranoses (1 - 4) isomères de configuration.

I - Préparation des dérivés pentofuraniques :

1) 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-xylofuranose (1) -

Ce dérivé a été synthétisé selon une méthode déjà décrite dans la littérature [46] à partir du 1,2-4,5-di-O-isopropylidène D-xylose obtenu par action de l'acétone sur le D-xylose en présence de sulfate de cuivre et d'un catalyseur acide.



1

46 - P.A. LEVENE et A.L. RAYMOND, J. Biol. Chem., 102 (1933) 317.

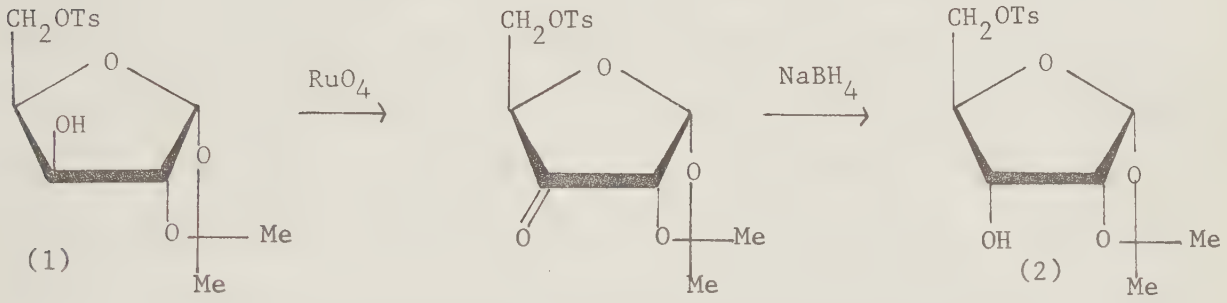
2) 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-ribofuranose (2) -

Ce dérivé a été préparé partant de l'isomère xylo (1) correspondant, lequel a été oxydé par une solution de tétraoxyde de ruthénium [47], et la cétone correspondante obtenue a été réduite de façon stéréospécifique avec un rendement de 77% en 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-ribofuranose (2) par action d'une solution de borohydrure de sodium. Les

constantes physiques de l'isomère ribo (2) sont en accord avec celles rapportées [48] pour ce même composé obtenu en faible rendement par oxydation du sulfonate (1) par le réactif pentaoxyde de phosphore - méthyl sulfoxyde - N-N'dicyclohexylcarbodiimide suivie d'une réduction du dérivé cétonique au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium.

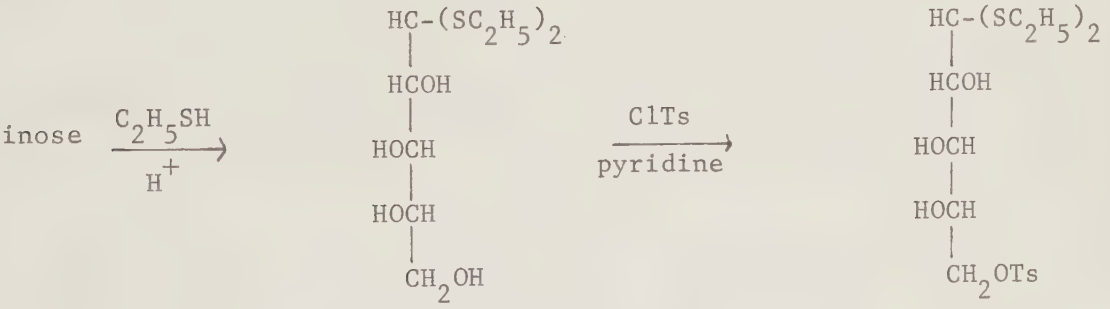
---

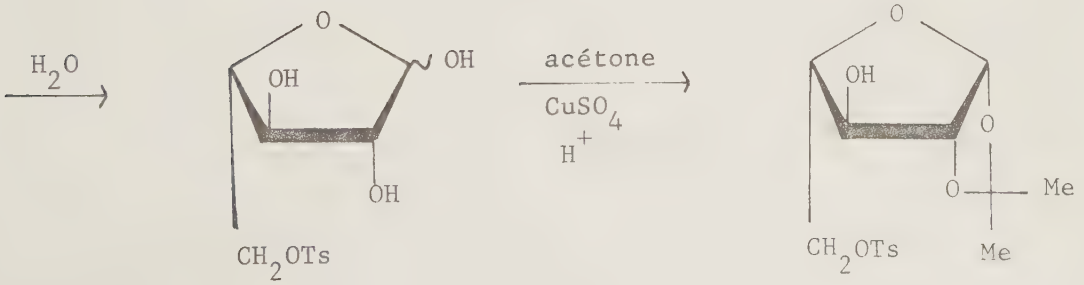
47 - D. HORTON et E.K. JUST, Carbohyd. Res., 9 (1969) 129.
48 - K. ONODERA, S. HIRANO et N. KASHIMURA, Carbohyd. Res., 6 (1968) 276.



3) 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-arabinofuranose (3) -

Déjà décrit dans le littérature [49], ce dérivé est obtenu suivant le schéma suivant :





(3)

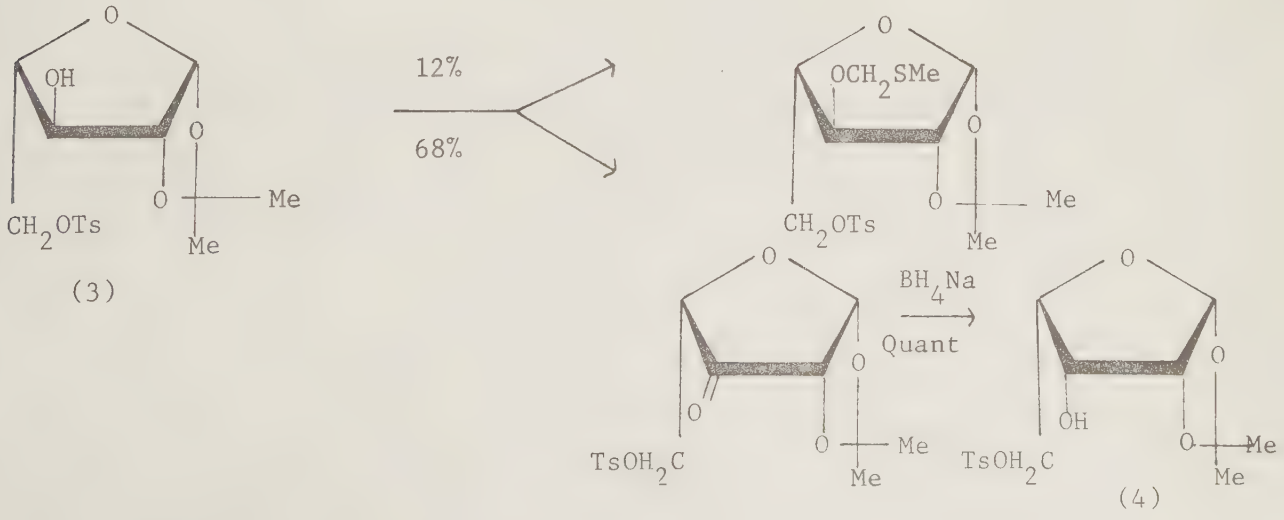
49 - A.K. MITRA et P. KARRER, Helv. Chim. Acta, 38 (1955) 1.

4) 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-lyxofuranose (4) -

Ce dérivé a été préparé à partir de l'isomère L-arabino par oxydation dans le mélange diméthylsulfoxyde - anhydride acétique, puis réduction stéréospécifique de la cétone correspondante en C-3 par une solution éthanolique de borohydrure de sodium.

En fin de réaction, deux produits ont pu être isolés et séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le produit principal cristallin a pu être isolé avec un rendement de 68% et identifié au 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-lyxofuranose (4) ; il présente un spectre de r.m.n. ne différant de celui du composé (3) que par la structure fine des signaux attribuables aux hydrogènes en C-2 et C-3, et son spectre de masse est similaire à celui de l'isomère L-arabino . Un produit secondaire a pu être isolé avec un rendement de 12% et identifié d'après son spectre r.m.n. au 1,2-O-isopropylidène 3-O-(méthylthio)méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl β-L-arabinofuranose, dérivé souvent rencontré dans ce type d'oxydation [50] .

50 - J.L. GODMAN et D. HORTON, Carbohyd. Res., 6 (1968) 276.



II - Solvolyse des dérivés pentofuraniques précédents :

Nous avons étudié le comportement des quatre sulfonates 1 - 4 vis à vis des conditions de méthanolyse acido-catalysée ; à cette fin, nous avons procédé de la façon suivante : les quatre sulfonates ont été dissous dans le méthanol chlorhydrique à 2% et,les solutions étant maintenues à reflux, l'avancement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince et spectroscopie de r.m.n. Dans chaque cas, nous avons pu observer le clivage rapide du radical O-isopropylidène s'effectuant dans une période de temps ne dépassant pas 5 mn et s'accompagnant de la disparition du produit de départ. Dans certains cas, nous avons isolé à cette étape les composés réactionnels, et nous avons pu montrer que leurs spectres de r.m.n. étaient en accord avec la structure de méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl α, β-pentofuranosides.

Dans le cas des composés xylo (1), ribo (2) et lyxo (4), nous avons pu constater que les méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl α, β-pentofuranosides correspondants se transformaient ultérieurement après 5 h de réaction ; par contre, pour le dérivé arabino (3), aucune transformation ultérieure n'avait lieu au bout de 5 h de réaction, il a fallu poursuivre la réaction 72 h pour obtenir à côté des méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl α , β -arabinofuranosides la formation d'un autre composé.

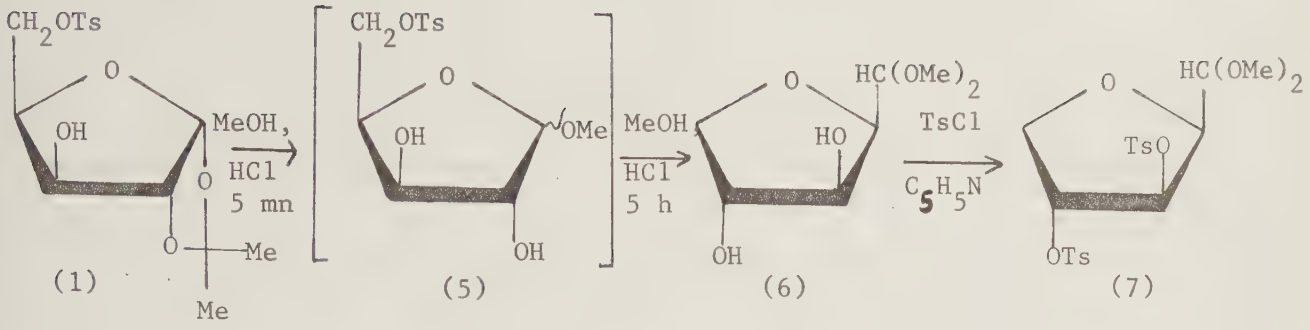
Au bout de 5 h de réaction pour les composés 1 , 2 et 4 , et de 72 h de réaction pour le composé 3 , les réactions ont été arrêtées et les produits formés ont été identifiés.

1) Méthanolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-xylofuranose (1) -

La réaction a été réalisée suivant le mode opératoire décrit précédemment, et les observations suivantes ont pu être faites : par chromatographie sur couche mince, on a pu observer l'apparition au bout de 5 mn d'un composé nouveau et, dans le même temps, la disparition du produit de départ ; ce nouveau composé a été identifié au mélange anomérique des glycosides (5), et on a pu voir qu'il se transformait en un nouveau composé qui, d'après son spectre de r.m.n. (absence du radical sulfonique et présence de deux groupes O-méthyle) devait être le 2,5-anhydro D-xylose diméthylacétal (6). Au bout de 5 h de réaction, la transformation était à peu près complète. A ce stade réactionnel, nous avons soumis le résidu à l'action de chlorure de p-toluènesulfonyle dans la pyridine, ce qui nous a conduit à un mélange de deux composés, lesquels ont pu être identifiés par spectroscopie de r.m.n. et après purification du mélange respectivement au disulfonate cristallin déjà connu [51] , le 2,5-anhydro 3,4-di-O-p-tolylsulfonyl D-xylose diméthylacétal (7) isolé avec un rendement de 64%, et probablement au monosulfonate en C-4 de l'acétal (6) puisqu'il parait être l'isomère du 2,5-anhydro 3-O-p-tolylsulfonyl D-xylose dimétahylacétal tout en possédant une structure fine, une valeur différentielle de déplacement chimique des groupes O-méthyle de l'acétal et un comportement physique différents.

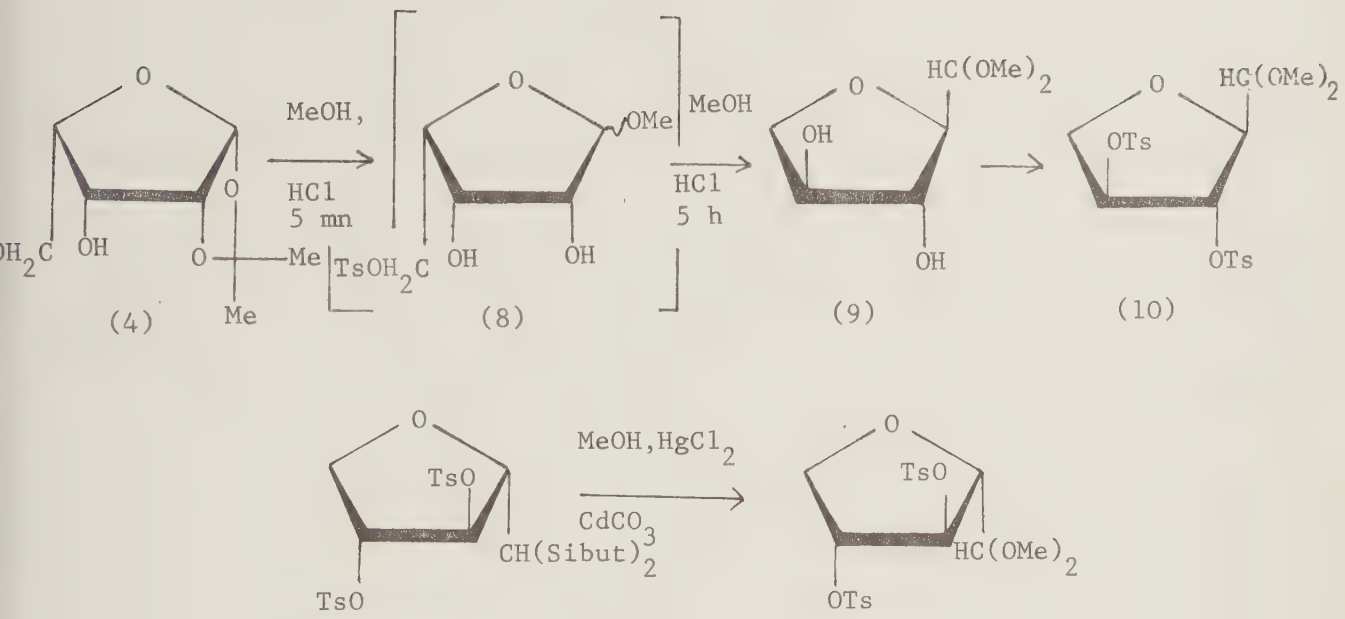
---

51 - J. DEFAYE et H. HILDESHEIM, Bull. Soc. Chim. Fr., (1967) 940.



2) Méthanolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-lyxofuranose (4) -

Dans les mêmes conditions que pour le composé (1) , nous avons observé l'apparition des glycosides anomères (8) simultanément avec la disparition du produit de départ. Dans le solvant dichlorométhane - éther (3:1), on a pu observer deux taches pour le mélange anomérique, alors que dans le solvant acétate d'éthyle les anomères α et β n'étaient pas séparables. En poursuivant la réaction pendant 5 heures, on a pu suivre la conversion des glycosides initialement formés en un seul produit qui a été identifié, d'après son spectre de r.m.n., au 2,5-anhydro L-lyxose diméthylacétal (9). Par action du chlorure de p-toluène sulfonyle dans la pyridine, nous avons obtenu une huile en rendement quantitatif qui, après cristallisation, a été identifiée au 2,5-anhydro 3,4-di-O-p-tolylsulfonyl L-lyxose (10) par comparaison avec son énantiomère de la série D préparé à partir du 2,5-anhydro 3,4-di-O-p-tolylsulfonyl D-lyxose diisobutyl dithioacétal (11) par réaction d'échange dans le méthanol en présence de chlorure mercurique et de carbonate de cadmium.



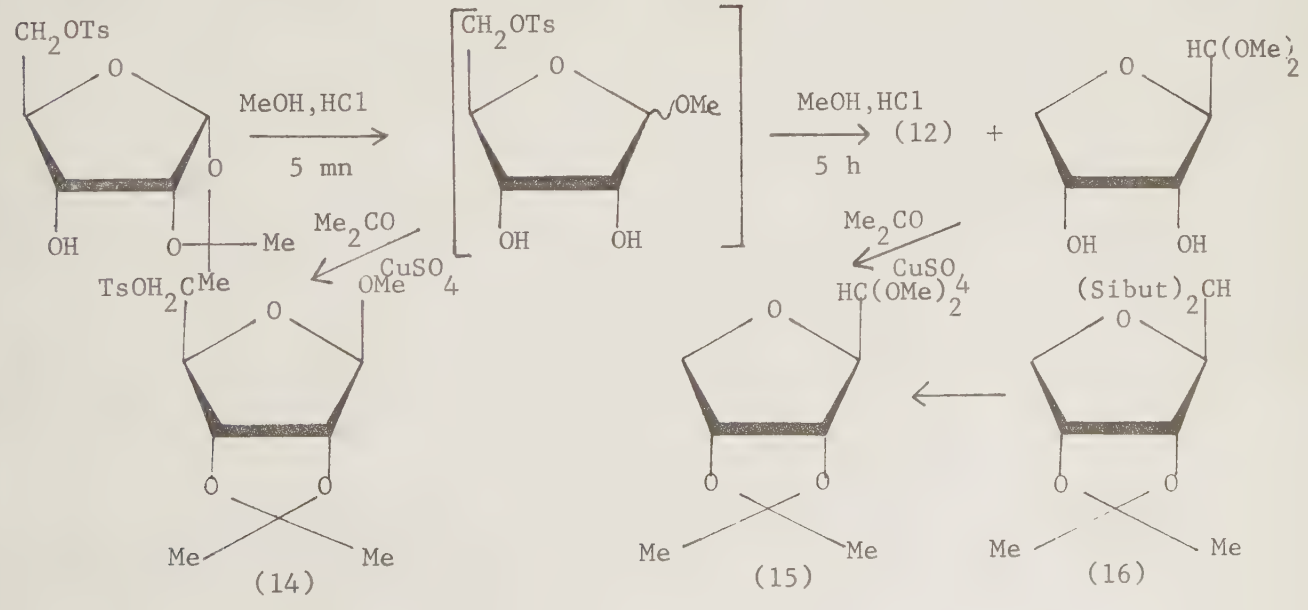
3) Méthanolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-ribofuranose -

Comme précédemment, la conversion du produit de départ en méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl α, β -ribofuranoside (12) est très rapide, mais l'apparition du produit attendu, le 2,5-anhydro D-ribose diméthylacétal (13) aux dépens du composé (12) se fait beaucoup plus lentement que lors de la solvolyse des composés xylo (1) et lyxo (4) ; en effet, le composé (13) n'apparait qu'au bout d'une heure de réaction, cependant qu'après 5 h de réaction le glycoside intermédiaire (12) n'est pas totalement transformé en anhydride (13). Le mélange réactionnel obtenu en fin de méthanolyse a ensuite été soumis à l'action d'acétone en présence de sulfate de cuivre, et un spectre de r.m.n. effectué sur le mélange réactionnel nous a permis de montrer la présence de deux composés existant dans le rapport 3:2, lesquels ont été isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice et identifiés respectivement aux méthyl 2,3-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl

α , β -D-ribofuranoside et au 2,5-anhydro 3,4-O-isopropylidène D-ribose diméthylacétal (15). Nous avons cristallisé la fraction correspondant au glycoside et le composé cristallin obtenu a pu être identifié à un composé identique préparé par LEVENE et STILLER [52] dans des conditions différentes ; nous avons pu d'autre part à l'aide de la spectroscopie de r.m.n. préciser la configuration anomérique de ce composé, ce qui n'avait pas été fait précédemment, il s'agit de l'anomère β (14). Les eaux mères de cristallisation contenaient encore un mélange de l'anomère β (14) précédent et une légère fraction de composé non cristallin supposé être par son spectre de r.m.n. l'anomère α de (14). Nous avons isolé l'oxolanne (15),après distillation sous vide poussé, sous la forme d'une huile, homogène, analytiquement pure, et dont le spectre de r.m.n. et le spectre de masse étaient en accord avec la structure proposée. Ce composé a été identifié avec son analogue préparé à partir du 2,5-anhydro 3,4-O-isopropylidène D-ribose diisobutyl dithioacétal [53] par réaction d'échange dans le méthanol en présence de chlorure mercurique et de carbonate de cadmium.

---

52 - P.A. LEVENE et E.T. STILLER, J. Biol. Chem., 106 (1934) 421.
53 - J. DEFAYE et T. REYNERS, Bull. Soc. Chim. Biol., 50 (1968) 1625.



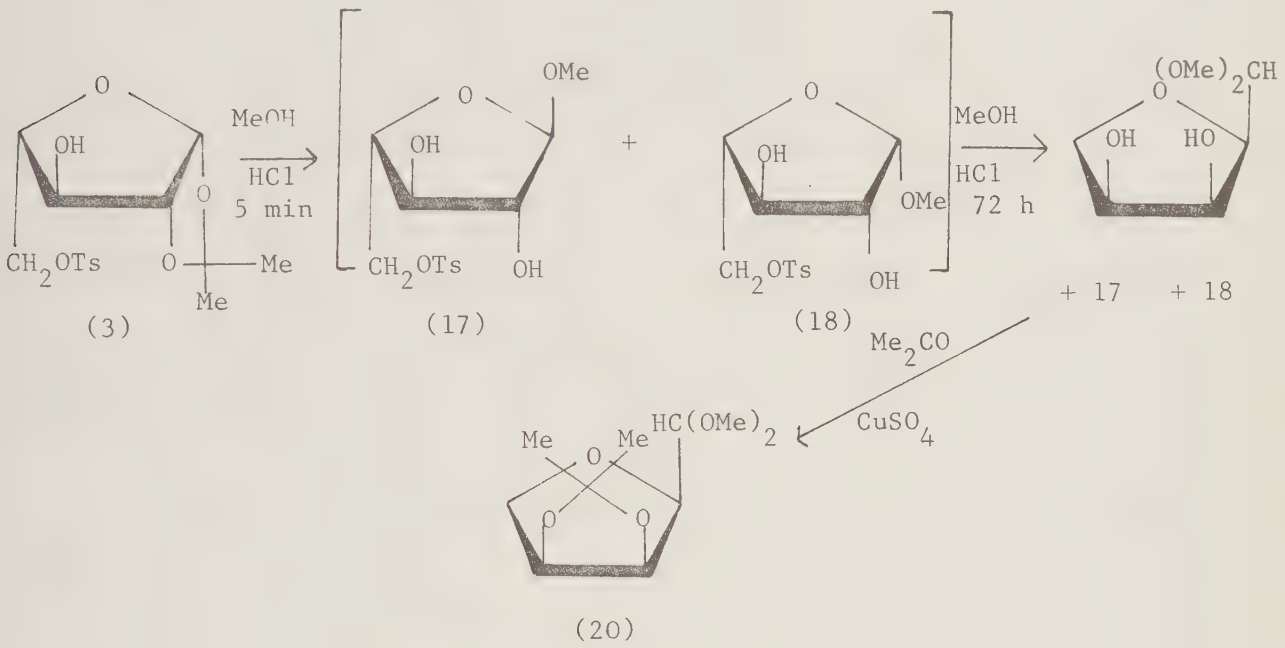
4) Méthanolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-arabinofuranose (3) -

L'étape initiale de la réaction consistant en la transformation du composé de départ (3) en méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl α (et β)-L-arabinofuranosides (respectivement 17 et 18) s'effectue très rapidement, comme dans les trois cas précédents. Au bout de 30 mn, cette transformation étant complète, nous avons voulu isoler les deux anomères α et β , ceux-ci migrant différemment dans l'acétate d'éthyle. Nous avons tout d'abord essayé la séparation sur colonne de gel de silice, puis la chromatographie préparative sur plaque de gel de silice, dans ce dernier cas nous avons pu isoler l'anomère cristallin β-L (18) analytiquement pur et l'anomère α -L (17) sous forme d'un sirop non pur à l'analyse, mais dont le spectre de r.m.n. était en accord avec la structure attendue. En poursuivant la réaction 5 h sur une autre fraction du mélange anomérique (17 - 18), nous n'avons observé aucun changement dans le milieu réactionnel, donc aucun composé nouveau pouvant éventuellement correspondre à un 2,5-anhydro pentose diméthylacétal. La réaction a alors été prolongée pendant 72 h, ce qui a permis de détecter par chromatographie sur couche mince un composé correspondant à l'oxolanne (19) attendu à côté d'une proportion essentielle des glycosides (17) et (18) inchangés. Le mélange réactionnel ainsi obtenu a été soumis à l'action de l'acétone en présence de sulfate de cuivre et, après chromatographie sur colonne, nous avons pu séparer un composé migrant rapidement et identifié au 2,5-anhydro 3,4-O-isopropylidène L-arabinose diméthylacétal (20) avec un rendement de 15%. Les glycosides (17) et (18) représentaient le reliquat du mélange réactionnel.

Après distillation , le composé (20), obtenu sous la forme d'une huile homogène et analytiquement pure, a été soumis à la spectrométrie de masse, et

on a pu observer un type de fragmentation identique à celui de son analogue ribo (15) , ce qui supposait une même structure globale.

D'autre part, si on compare les spectres de r.m.n. de ces deux composés (20) et (15) , on constate qu'ils ne diffèrent que par leur structure fine ; la structure proposée (20) est donc très probable.



(3) (17) (18) (20)

C/ CONCLUSION

Ces résultats ont tout d'abord permis la synthèse des composés (2) et (4) par l'utilisation des méthodes d'oxydation récentes.

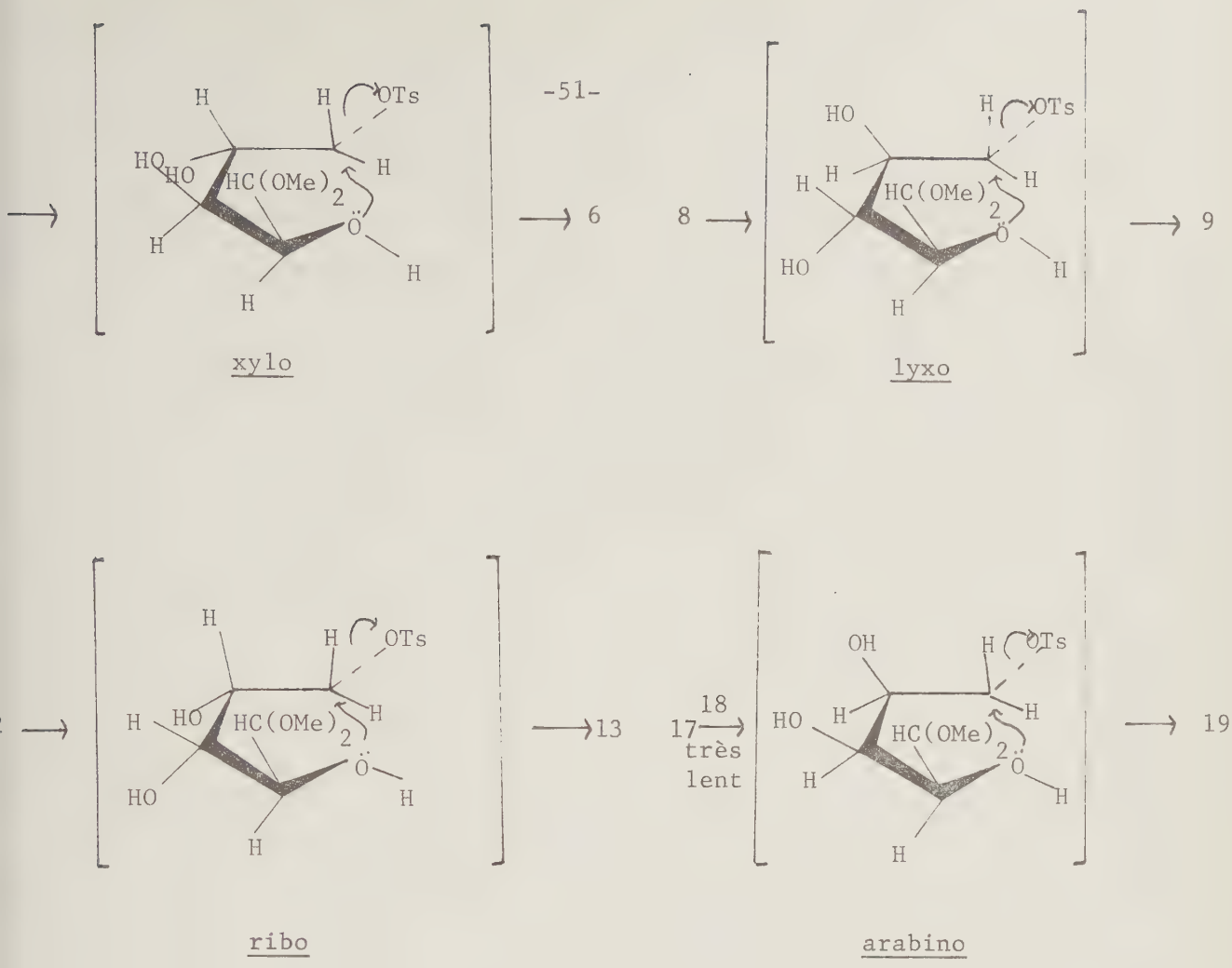
D'autre part, les résultats précédents montrent que la méthanolyse dans le méthanol contenant 2% d'acide chlorhydrique des 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl aldopentofuranoses conduit sans difficulté à la formation d'hétérocycles à cinq chaînons du type oxolanne dans le cas des dérivés xylo et lyxo, que cette même formation est plus difficile dans le cas du dérivé ribo, et que le dérivé correspondant de l'arabinose ne donne lieu à la formation sous les mêmes conditions d'un hétérocycle à cinq chaînons de type

oxolanne qu'avec un rendement extrêmement faible. De façon générale, on isole le sulfonate en C-5 des méthyl-arabinosides.

Ainsi, la réactivité des dérivés xylo ∿ lyxo > ribo >> arabino est à rapprocher de celle rapportée [5] pour la conversion des pentoses dialkyl dithioacétals en 2,5-anhydrides sous l'action d'un équivalent moléculaire de chlorure de p-toluènesulfonyle dans la pyridine ; et, bien que ces deux types de réaction procèdent différemment, selon que le mécanisme est SN_1 pour la solvolyse et SN_2 dans l'autre cas, nous pouvons envisager de rationaliser nos résultats de façon similaire à ce qui avait été fait si on suppose que seule l'importance des différents facteurs stériques est en cause dans les deux types de réaction.

Ainsi, il parait justifié que la transformation des 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl aldopentofuranoses en 2,5-anhydrides passe par l'intermédiaire d'un dérivé diméthylacétal en chaîne ouverte, puisqu'une attaque directe de O-2 sur C-5 n'est pas stériquement envisageable dans au moins deux des méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl pentofuranosides. On peut supposer, d'autre part, que ce dérivé diméthylacétal en chaîne ouverte se trouve présent dans le milieu réactionnel en faible concentration puisqu'il est en équilibre avec les furanosides thermodynamiquement plus favorisés, et que la vitesse de transformation de ces diméthylacétals acycliques dépend de la différence énergétique entre l'état initial et l'état de transition, en ce qui concerne l'étape irréversible dans laquelle l'anhydride est formé.

Dès lors, pour expliquer les différences de réactivité, il suffit de faire une comparaison des états initiaux et des états de transition postulés dans chaque cas ; le schéma (I) représente les quatre états de transition possibles.



On peut donc expliquer la faible réactivité du dérivé arabino en admettant une stabilisation de l'état initial si on estime que la conformation la plus stable de l'intermédiaire acyclique est la forme zig-zag planaire développée [54].

54 - D. HORTON et J.D. WANDER, Carbohyd. Res., 15 (1970) 271.

Cependant, vu les conditions de la réaction, l'importance des facteurs stériques dans l'état de transition est certainement plus importante pour le déroulement de la réaction. Dans cette optique, le schéma I nous montre que dans le dérivé arabino les substituants en C-2, C-3 et C-4 se trouvent à l'état de transition dans un alignement sensiblement syn, ce qui créerait une déstabilisation stérique et apporterait un argument essentiel quant

au très faible rendement de la réaction. Dans les trois autres états de transition, cette déstabilisation n'existe pas et l'anhydride interne se fait donc plus facilement ; surtout si O-3 et O-4 sont trans, la plus faible réactivité constatée pour le dérivé ribo par rapport aux analogues xylo et lyxo suggère que les exigences stériques créées par des atomes d'oxygène vicinaux cis en C-3 et C-4, dans l'état de transition, sont plus strictes que celles concernant une disposition vicinale cis du substituant exocyclique en C-1 et de l'hydroxyle en C-3.

T R O I S I E M E P A R T I E

CONFORMATION DES DERIVES ACYCLIQUES DES SUCRES - ETUDE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DE LA CONFORMATION DES 2,3,4,5-TETRA-O-ACETYL PENTOSES DIMETHYLACETALS EN SOLUTION

A/ INTRODUCTION

Notre travail précédent a consisté en une étude comparative des effets stériques susceptibles d'intervenir lors de la fermeture d'hétérocycles oxolanne dans des conditions de solvolyse acide.

L'absence de cyclisation dans des conditions comparatives de l'un des isomères de configuration dans la série des pentoses avait notamment été attribuée à la conformation de l'état de transition chaîne ouverte postulée être l'une des étapes de cette réaction. C'est ainsi que l'absence de cyclisation du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl D-arabinofuranose avait été attribuée à la conformation zig-zag planaire développée de l'état de transition intermédiaire arabinose diméthylacétal, conformation attribuable à l'absence d'interaction 1,3-syn-diaxale de paires de substituants le long de la chaîne. De façon à vérifier cette hypothèse de travail dans la série des pentoses, il était nécessaire de déterminer par r.m.n. la conformation exacte des pentoses diméthylacétals. Cette étude a été réalisée sur les dérivés peracétylés correspondants que nous avons préparés partant des dithioacétals correspondants.

B/ PREPARATION DES ALDOPENTOSES DIMETHYLACETALS PERACETYLES

La synthèse de ces composés avait été réalisée précédemment par ZINNER et coll. [55] en partant de tétra-O-acétyl-pentoses diéthyldithioacétals en solution dans le méthanol à reflux par action du chlorure mercurique en

en présence d'oxyde jaune de mercure. Nous avons tenté de répéter ces essais

---

55 - H. ZINNER, B. RICHARD, H. BLESSMANN et M. SCHLUTT, Carbohyd. Res., 2 (1966) 197.

---

partant des dérivés tétra-O-acétyl diéthyl dithioacétals de configuration D-ribo, L-arabino et D-xylo ; pour chaque réaction, la pureté du produit réactionnel obtenu en fin de réaction a été vérifiée par chromatographie sur plaque de gel de silice. De cette façon et dans tous les cas, nous avons pu observer un mélange de 5 ou 6 produits dont un produit principal. Les détails fournis par ZINNER [55] dans la partie expérimentale étant très succints en ce qui concerne l'obtention des dérivés diméthylacétals, nous avons pensé que le produit principal de chaque réaction correspondait à la tache essentielle ; nous avons alors purifié les mélanges obtenus par chromatographie sur colonne de gel de silice et, après obtention des produits principaux à l'état pur, nous avons essayé de les identifier aux produits décrits par ZINNER [55] . Pour le dérivé L-arabino décrit comme composé cristallin, nous avons tenté la cristallisation ; après plusieurs essais infructueux, ce dernier a donc été distillé sous pression réduite, de même que les dérivés D-ribo et D-xylo. Pour l'identification de ces trois dérivés, nous avons mesuré leurs pouvoirs rotatoires, qui ne correspondaient nullement à ceux décrits ; nous avons alors réalisé leur spectre de r.m.n. dans le chloroforme deutérié, et de même nous n'avons pu identifier ces spectres avec la structure attendue, ce qui nous a conduit à rejeter l'idée que le produit principal de chaque réaction correspondait au produit attendu. Nous ne pouvions envisager la séparation de chaque tache du mélange, les produits se chevauchant plus ou moins et étant parfois en faible quantité ; nous avons donc dû abandonner cette méthode de préparation.

Nous avons alors utilisé un autre procédé décrit dans la littérature [56] pour la préparation du dérivé correspondant du D-glucose.

56 - M.L. WOLFROM et A. THOMPSOM, Methods Carbohyd. Chem., 2 (1963) 427.

En fait, la méthode est très peu différente de celle décrite précédemment, la seule modification apportée étant le remplacement de l'oxyde jaune de mercure par le carbonate de cadmium. Cette dernière méthode est d'ailleurs très classique et utilisée couramment dans les réactions d'échange des radicaux dialkyl-dithioacétals par des radicaux O-alkyl acétals en série glucidique. Les précurseurs dialkyl dithioacétals nécessaires à la réaction ont été sélectionnés en fonction uniquement de leur facilité d'obtention. Ainsi, les dérivés tétra-O-acétyl-pentose diméthylacétal du L-arabinose (2) et du D-xylose (3) ont été obtenus respectivement à partir de composés déjà connus, le tétra-O-acétyl L-arabinose diéthyl dithioacétal et le tétra-O-acétyl-D-xylose diéthyl dithioacétal [58].

57 - M.L. WOLFROM et M.R. NEWLIN, J. Amer. Chem. Soc., 52 (1930) 3619.
58 - M.L. WOLFROM, M.R. NEWLIN et E.E. STAHLY, J. Amer. Chem. Soc., 53 (1931) 4379.

Quant au tétra-O-acétyl D-ribose (1) diméthylacétal et à son analogue dérivé du D-lyxose (4), ils ont été obtenus respectivement à partir du tétra-O-acétyl D-ribose diisobutyl dithioacétal et du dérivé lyxo correspondant ; ces derniers ayant été préparés eux-mêmes partant des dérivés diisobutyl dithioacétal du D-ribose et du D-lyxose à l'aide d'une méthode [57] décrite pour la préparation du tétra-O-acétyl-L-arabinose diéthyl dithioacétal. Par contraste avec la méthode de ZINNER [55], la réaction d'échange dans le méthanol en présence de chlorure mercurique et de carbonate de cadmium nous a

conduit à des mélanges relativement simples dont le produit principal, pour chaque réaction, correspondant à l'acétal attendu, a pu être obtenu rapidement après chromatographie sur colonne de gel de silice ou cristallisation dans le cas du dérivé L-arabinose.

Les tétra-O-acétyl aldopentoses diméthylacétals ainsi obtenus ont été comparés aux dérivés analogues préparés par ZINNER [55] . Leurs constantes physiques, excepté dans le cas du dérivé D-xylose (pour lequel nous avons mesuré un pouvoir rotatoire spécifique de + 3,9° dans le chloroforme différent de la valeur rapportée dans la littérature, + 30,6°dans le chloroforme), se sont révélées être en accord avec les données établies dans la littérature.

D'autre part, nous avons obtenu le dérivé D-ribo analytiquement pur sous forme d'huile après distillation sous vide poussé, ce qui n'avait pu être réalisé précédemment par ZINNER [55].

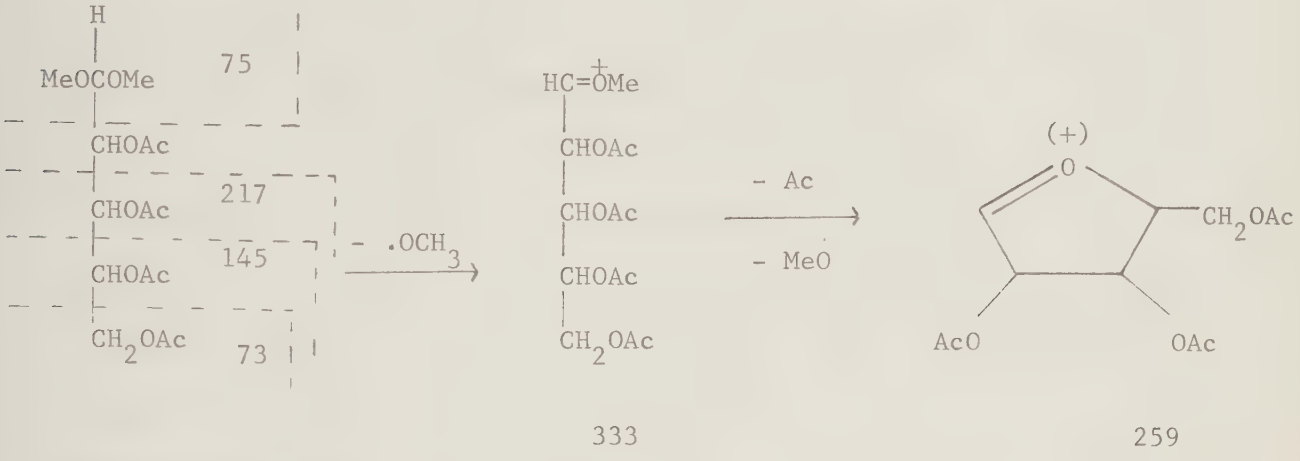
Une analyse plus complète des composés tétra-O-acétyl aldopentose diméthylacétals 1 - 4 a été réalisée ; ainsi, ces composés ont été soumis à la spectrométrie de masse et on a pu montrer qu'ils se comportaient tous de manière similaire ; d'autre part, on a pu dresser un parallèle entre les fragmentations observées pour ces composés et celles rapportées dans la littérature [59] pour les aldoses dithioacétals peracétylés.

---

59 - D.C. DEJONGH, J. Amer. Chem. Soc., 86 (1964) 3149.

Ainsi, on a pu observer pour l'ion moléculaire un faible pic à m/e 364, et un pic à m/e 333 correspondant à M^{+} - OCH_3. Une série de pics à m/e 217, 145 et 73 a pu être expliquée comme résultant de fragmentations de l'ion moléculaire en C-2, C-3, C-3, C-4 et C-4, C-5 respectivement. On a pu ob-

server d'autres pics importants à m/e 43 (CH_3CO^+), 75 ($MeOCH=\overset{+}{O}Me$) et 305 (M^+ - OAc) accompagnés d'un ion m/e 259 qui a pu être attribué à un fragment 3,4,5-triacétoxytétrahydrofurylium. Ces fragmentations sont schématisées dans le tableau suivant :



C/ SPECTRES DE R.M.N. (voir figures 1, 1 bis, 2, 2 bis, 3, 4, 4 bis)

Les spectres des quatre acétals 1 - 4 , mesurés dans le chloroforme deutérié à 30°, confirment la pureté des produits, aucun pic détectable n'étant attribuable à des produits secondaires. Pour chaque composé, à haut champ, on notait un groupe de singulets très rapprochés aux environs de 2 p p m et appartenant aux 12 protons des groupes acétyles, ainsi qu'une paire de singulets de 3 protons non équivalents chacun vers 3,3 ppm pour les groupes méthoxyles. A champ plus faible, on observait un multiplet de 3 protons proche de 4,2 ppm et un second multiplet de trois protons entre 5,5 et 5,0 ppm. Le premier multiplet fut attribué à H-1 et au groupe méthylène en C-5, quant au dernier il fut attribué aux protons en C-2, 3 et 4. A 100 MHz, les spectres des dérivés L-arabino (2), D-lyxo (4) et D-xylo (3) purent être interprétés rapidement en fonction d'une analyse du premier ordre, mais pour le dérivé D-ribo (1) il était nécessaire d'opérer à 220 MHz pour permettre cette même analyse. Dans chaque exemple, le signal attribuable à H-1 fut

observé sous la forme d'un doublet dans la même région spectrale que les signaux dûs aux protons du C-5, de telle sorte qu'il recouvrait parfois partiellement les huit signaux attribuables à H-5 et H-5' situés vers 4.2 ppm, signaux représentant la partie AB d'un système ABX. Quant au multiplet situé à champ plus faible et dû à H-2, 3 et 4, il a pu être décomposé de la façon suivante : deux quadruplets et un signal multiple ; pour les dérivés 1 , 3 et 4 , on a pu observer que la disposition des signaux était identique, c'est à dire que les deux quadruplets encadraient le multiplet, le quadruplet sortant au champ le plus faible fut attribué à H-4, quant à l'autre sortant à plus haut champ, il fut attribué à H-2 ; par contre, pour le dérivé L-arabino (2), on a pu observer que le quadruplet dû à H-2 sortait à champ immédiatement supérieur à celui de H-3. Dans tous les cas, le signal de H-4 montrait la multiplicité attendue d'un proton X d'un système ABX couplé avec H-3. Les constantes de couplage et les déplacements chimiques déterminés à partir de ces spectres sont figurés dans les tableaux I et II.

Détermination des conformations à partir des données R.M.N. :

En tenant compte des arguments expérimentaux précédents[54,6] et du postulat selon lequel un équilibre rapide s'établit entre les différentes conformations rotamères des dérivés 1 - 4, que les protons antiparallèles ont des constantes de couplage comprises entre 8 et 10 Hz et que celles des protons gauches sont de l'ordre de 2 à 3 Hz, les interprétations suivantes peuvent être faites :

Dérivé arabinose 2 - Les constantes de couplage déterminantes pour la forme du squelette carboné, $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$, sont 2.6 et 8.3 Hz, respectivement, indiquent que H-2 et H-3 sont exclusivement gauches et que H-3 et H-4 sont exclusivement antiparallèles. La contribution à un arrangement gauche

T A B L E A U I

DEPLACEMENTS CHIMIQUES[a] MESURES POUR LES COMPOSES 1 , 2 , 3 et 4 DANS LE CHLOROFORME-d

COMPOSES	CONFIGURATION	Déplacements chimiques en ppm dans le chloroforme-d							
		H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	OMe	OAc
1	ribo	4,49[b]	5,24[b]	5,42[b]	5,36[b]	4,42[b]	4,13[b]	3,34 ; 3,27	2,04 ; 2,01 (2) 1,99
2	arabino	4,25	5,20	5,45	5,06	4,21	4,01	3,30 ; 3,26	2,06 ; 2,04 2,00 (2)
3	xylo	4,28	5,12	5,45	5,18	4,29	3,96	3,32 ; 3,28	2,05 ; 2,03 2,00 ; 1,99
4	lyxo	4,36	5,12	5,41	5,34	4,22	3,99	3,36 ; 3,29	2,06 ; 2,02 (2) 2,01

[a] Les valeurs du premier ordre ont été mesurées à 100 MHz à la température ambiante ; dans le cas contraire, [b] elles ont été mesurées à 220 MHz à la température ambiante.

TABLEAU II

CONSTANTES DE COUPLAGE [a] DE PREMIER ORDRE POUR LES COMPOSES 1 , 2 , 3 et 4 MESURES DANS LE CHLOROFORME-d

COMPOSES	CONFIGURATION	CONSTANTES DE COUPLAGE, Hz					
		$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{4,5'}$	$J_{5,5'}$
1	ribo [b]	6,5	3,9	5,5	2,5	6,3	12,2
2	arabino	6,7	2,6	8,3	2,9	5,1	12,3
3	xylo	5,5	4,7	5,4	4,3	5,9	12,0
4	lyxo	5,6	6,5	3,3	4,4	6,3	11,6

[a] à partir de spectres mesurés à 100 MHz à la température ambiante ; dans le cas contraire,

[b] à partir de spectres mesurés à 220 MHz à la température ambiante.

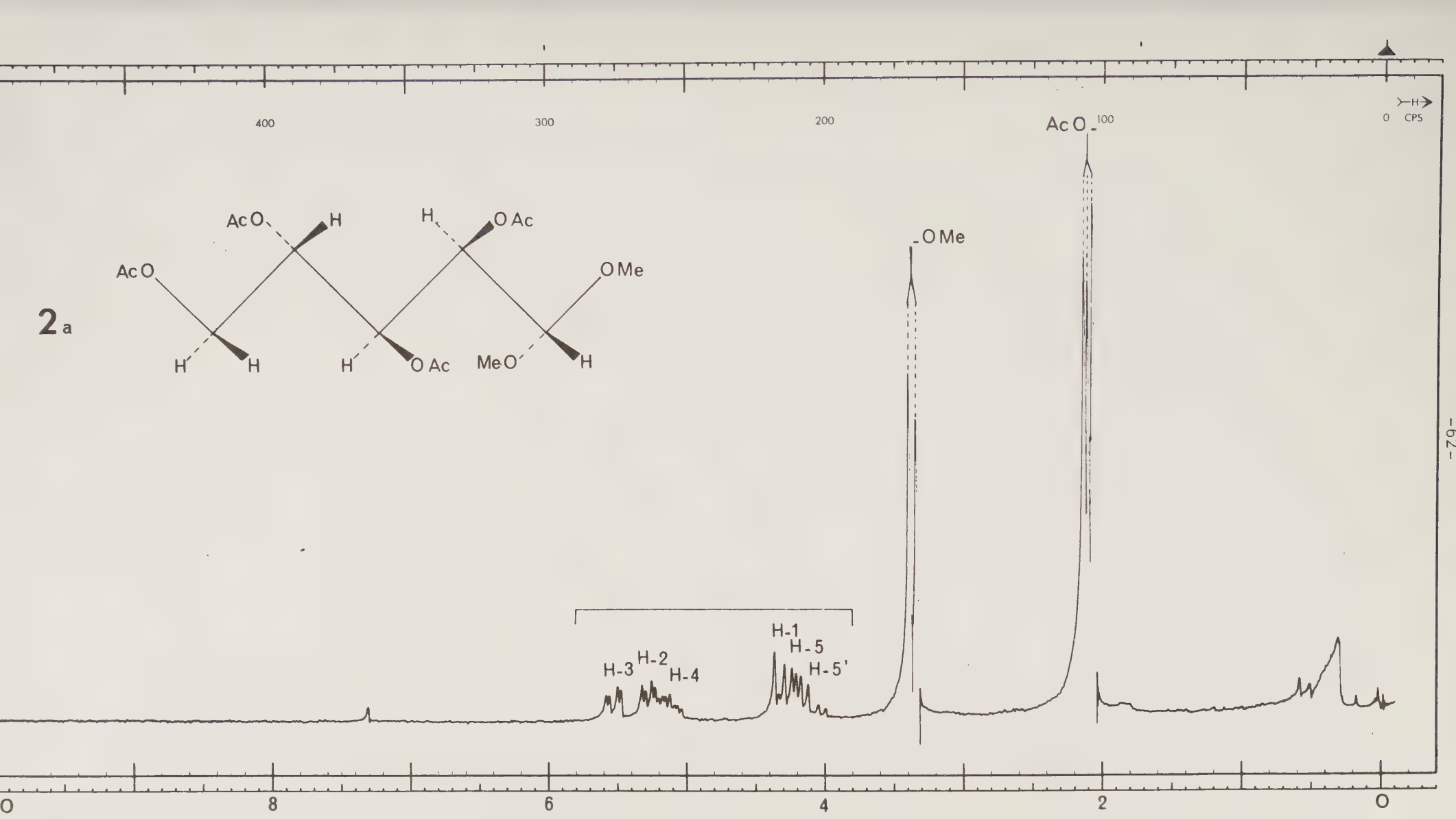


Figure 1 : Spectre de r.m.n. à 100 MHz du 2,3,4,5-tétra-O-acétyl L-arabinose diméthylacétal dans le chloroforme-d

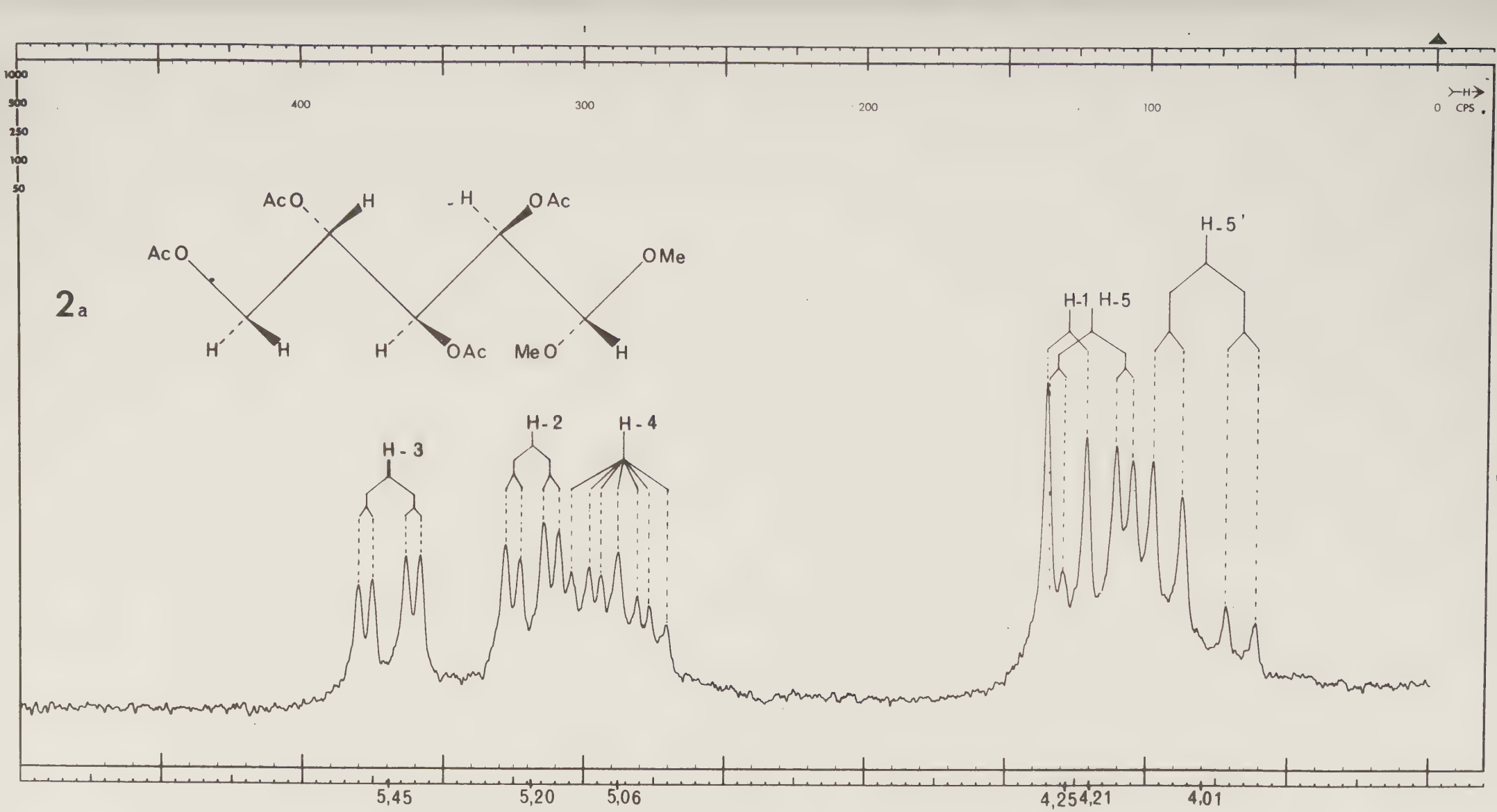
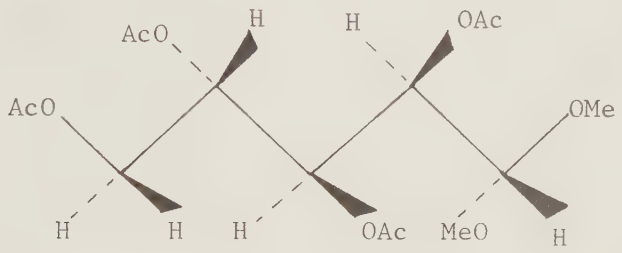


Figure 1 bis : Partie à bas champ du spectre de r.m.n. à 100 MHz du 2,3,4,5-tétra-O-acétyl L-arabinose diméthylacétal dans le chloroforme-d.

de H-3 et H-4 est négligeable, de même que la contribution de H-2 et H-3 à un arrangement antiparallèle, puisque les constantes de couplages observées sont des valeurs extrêmes. Le couplage $\underline{J}_{1,2}$ de 6,7 Hz indique que la disposition antiparallèle des protons H-1 et H-2 est prépondérante mais non exclusive ; et le fait que la valeur de $\underline{J}_{1,2}$ n'atteint pas la grandeur de $\underline{J}_{3,4}$ indique qu'il existe environ 70% de forme antiparallèle en équilibre avec les deux autres rotamères gauches. Les valeurs de $\underline{J}_{4,5}$ et $\underline{J}_{4,5'}$ (2,9 et 5,1 Hz respectivement) montrent qu'un proton en C-5 est gauche par rapport à H-4 et que l'autre, bien que n'étant pas exclusivement antiparallèle à H-4, l'est presque toujours.



2a

Les données r.m.n. pour le composé (2) s'accordent avec une conformation favorisée dans laquelle la chaîne est en pleine extension, comme nous le montre la figure 2a ; arrangement dans lequel n'intervient aucune interaction parallèle-1,3 entre substituants de la chaîne. Il semble que les états décrits précédemment relatifs à la position des atomes le long des liaisons C-2, C-3 et C-3, C-4 soient prédominants, mais il est probable que l'arrangement des atomes le long des liaisons C-1, C-2 et C-4, C-5 soit plus souple, favorisant ainsi l'établissement d'autres états rotamères au niveau de ces carbones par distorsion ou rotation de la chaîne. Ainsi, en acceptant la possibilité d'un tel équilibre rotamère, on peut spéculer que la forme dans

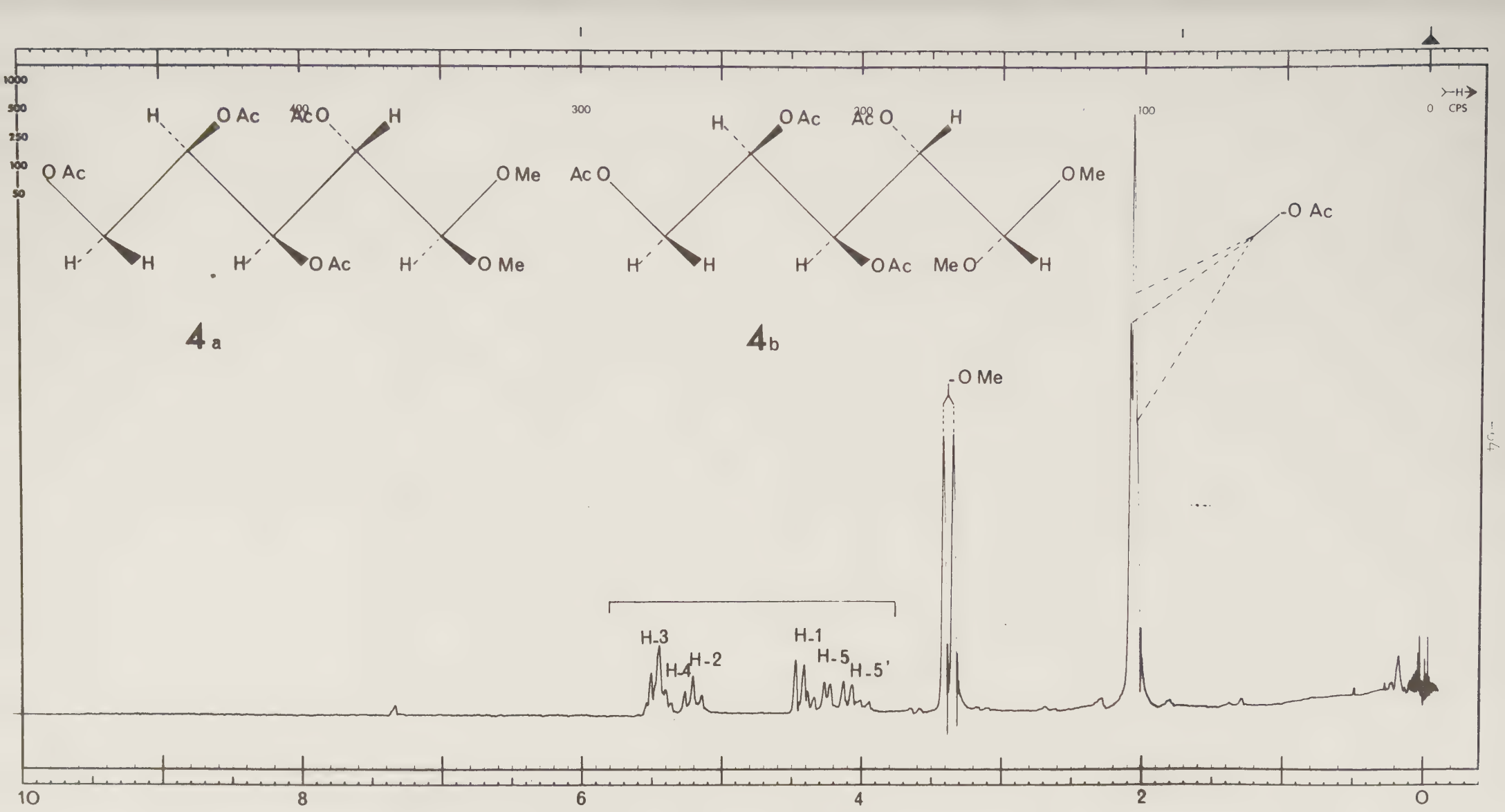


Figure 2 : Spectre de r.m.n. à 100 MHz du 2,3,4,5-tétra-O-acétyl D-lyxose diméthylacétal dans le chloroforme-d.

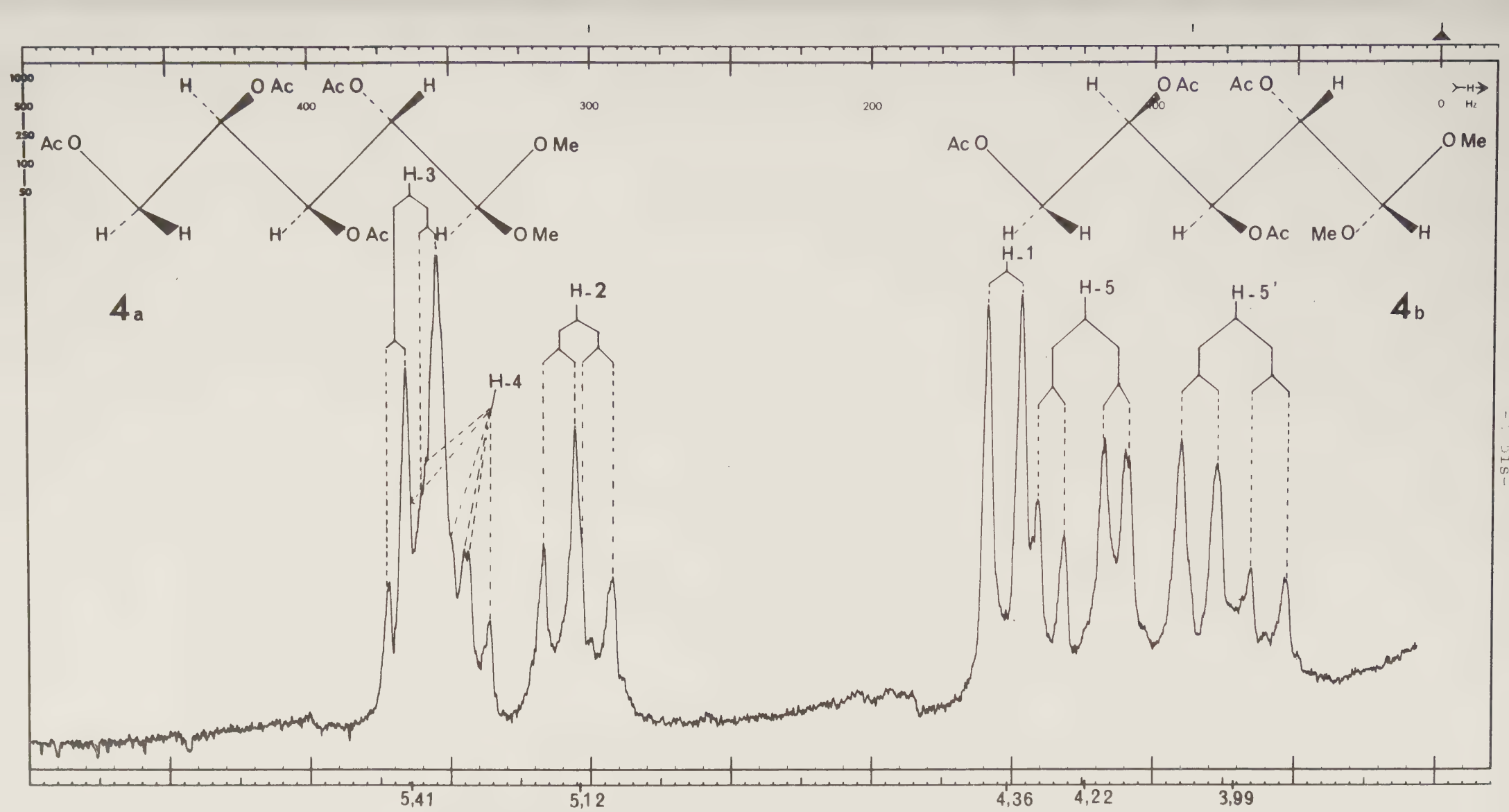
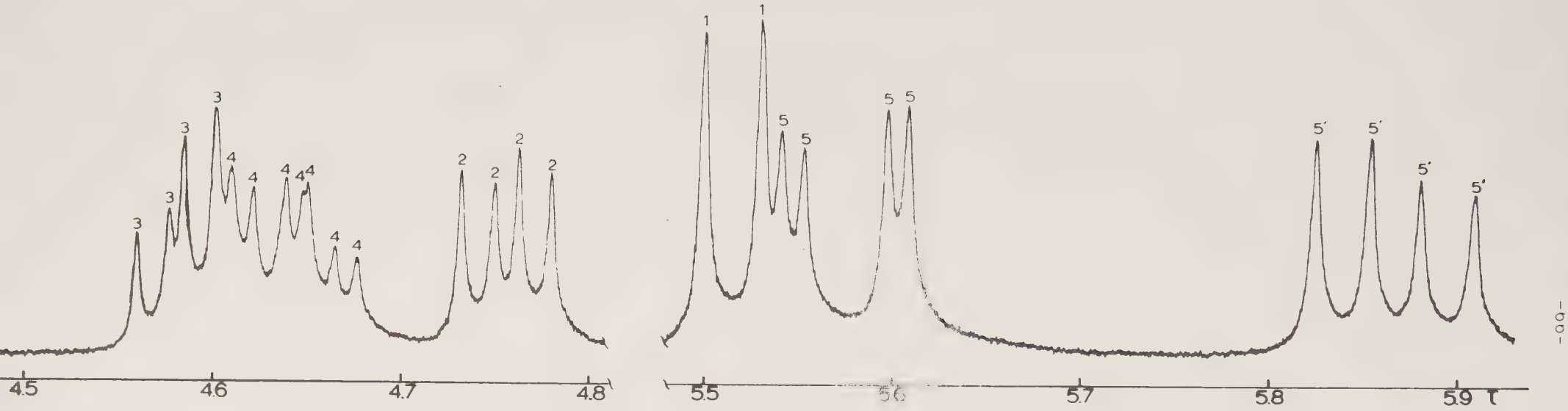
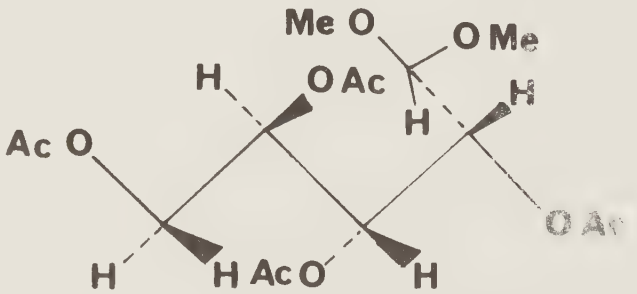


Figure 2 bis : Partie à bas champ du spectre de r.m.n. à 100 MHz du 2,3,4,5-tétra-O-acétyl D-lyxose diméthylacétal dans le chloroforme-d.

laquelle un des protons en C-5 est antiparallèle au proton H-4 existe dans la même proportion que celle ayant l'oxygène en position 5 antiparallèle à H-4, l'autre rotamère possible engendrant une interaction parallèle-1,3 défavorable entre les oxygènes en 5 et en 3. Sans conteste, on peut penser que cette forme zig-zag planaire décrite pour le dérivé arabinose n'est pas parfaite et que, probablement, quelques distorsions mineures non perçues en r.m.n. apparaissent en dehors du plan idéal.

Dérivé lyxose 4 - Les constantes de couplage $J_{2,3}$ et $J_{3,4}$ de 6,5 et 3,3 Hz respectivement indiquent que H-2 et H-3 sont surtout antiparallèles, bien que la contribution d'environ 30% d'une forme ayant H-2 et H-3 gauches soit probable et que H-3 et H-4 soient presque exclusivement gauches. Si on tient compte des autres constantes de couplage, on peut considérer que la conformation zig-zag planaire 4a est majeure, cependant la faible valeur de $J_{1,2}$ de 5,6 Hz indique qu'il existe une population substantielle, probablement supérieure à 50%, de rotamères dans lesquels H-1 et H-2 ne sont pas antiparallèles. On peut expliquer ce comportement en soulignant le fait que, dans la conformation 4a, une interaction parallèle-1,3 existe entre O-3 et un des groupes méthoxyles en C-1, créant une déstabilisation qui peut êtr affaiblie par rotation autour de la liaison C-1, C-2 aboutissant à la confor mation 4b. D'autre part la valeur de $J_{2,3}$, légèrement inférieure à la constante de couplage de deux protons antiparallèles, indique une autre alternative possible et quantitativement moins significative, pour diminuer cette interaction, et qui consiste en une rotation autour de la liaison C-2, C-3. Les valeurs observées pour $J_{4,5}$ et $J_{4,5'}$ indiquent que le conformère ayant H-4 antiparallèle à un proton en C-5 est prépondérant, mais qu'un autre rotamère, probablement celui pour lequel O-5 est gauche par rapport à H-4,

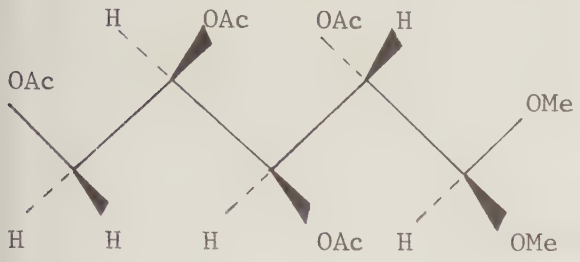




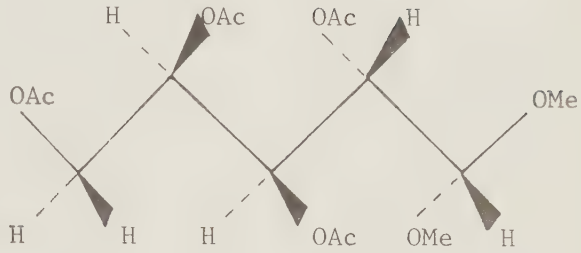
1

Figure 3 : Partie à bas champ du spectre de r.m.n. à 220 MHz du [illegible] tra-O-acétyl D-ribose diméthylacétal dans le chloroforme-d.

apporte une substantielle contribution à la conformation.

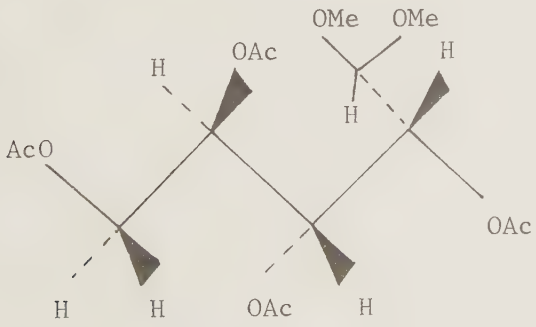


4a



4b

Dérivé ribose 1 - Les constantes de couplage observées pour ce dérivé ne sont en aucune manière en accord avec une conformation zig-zag planaire développée qui placerait H-2 et H-3 antiparallèles, puisque la valeur observée pour $J_{2,3}$ est seulement de 3,9 Hz. Une telle conformation conduirait d'ailleurs à une interaction parallèle-1,3 entre O-2 et O-4. Les couplages observés s'accordent mieux avec une conformation favorisée en forme de faucille ou "sickle conformation" du type (1a), cette forme dériverait de la conformation zig-zag planaire par rotation autour de la liaison C-2, C-3 de façon à placer H-2 et H-3 en position gauche sans créer d'interaction entre C-1 et O-4. D'autre part, d'autres conformères en non extension contribuent de façon appréciable à la population, ainsi la constante de couplage $J_{3,4}$ de 5,5 Hz est en accord avec une population significative d'un état rotamère dans lequel l'interaction entre O-2 et O-4 est amoindrie par la disposition gauche des protons H-3 et H-4, et en plus il y a probablement contribution de formes dans lesquelles H-1 et H-2 ne sont pas antiparallèles.



1a

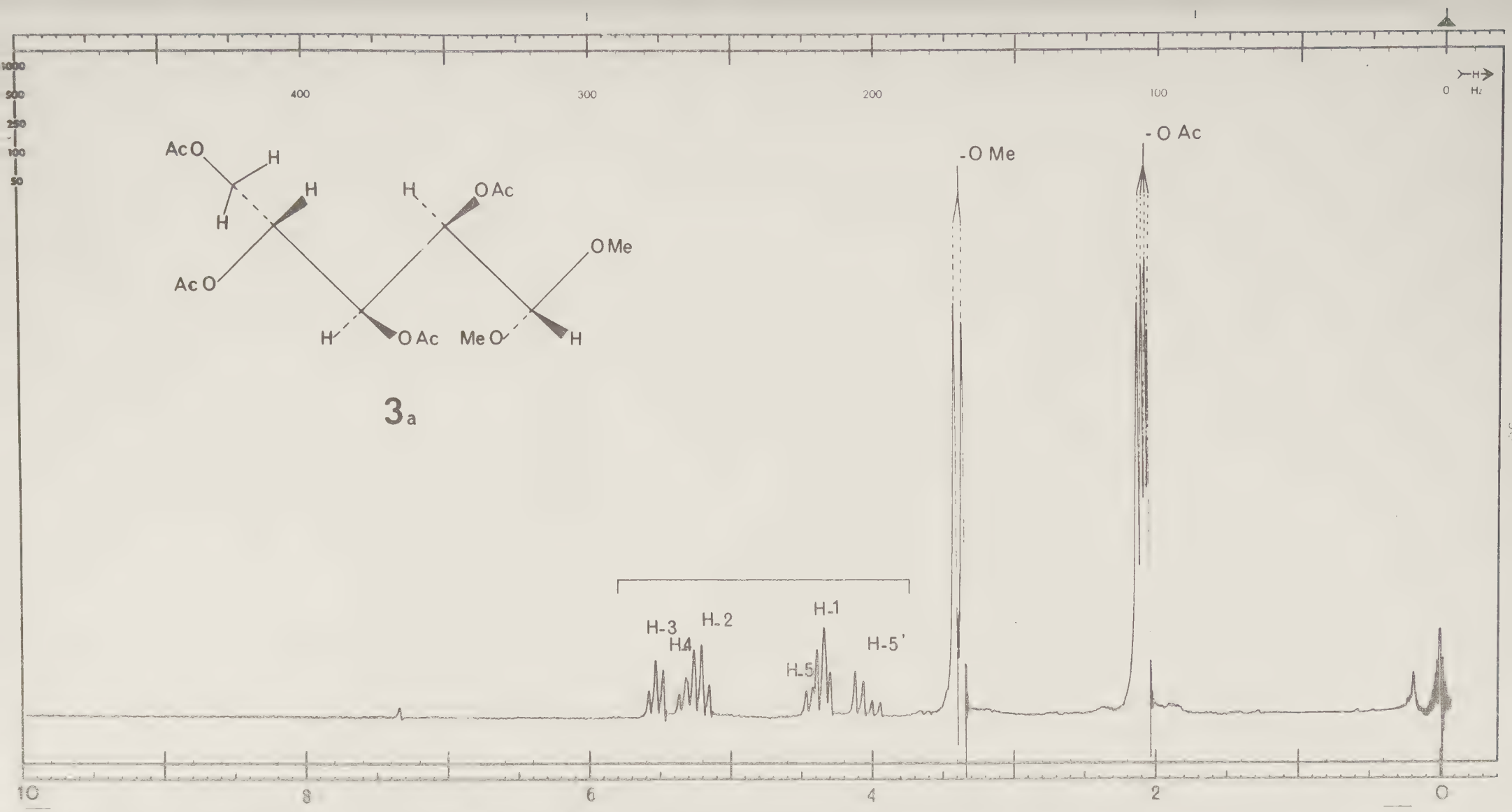


Figure : Spectre de r.m.n. à 100 MHz du 2,3,4,5-tétra O-acétyl D xylose diméthylacétal dans le chloroforme-d.

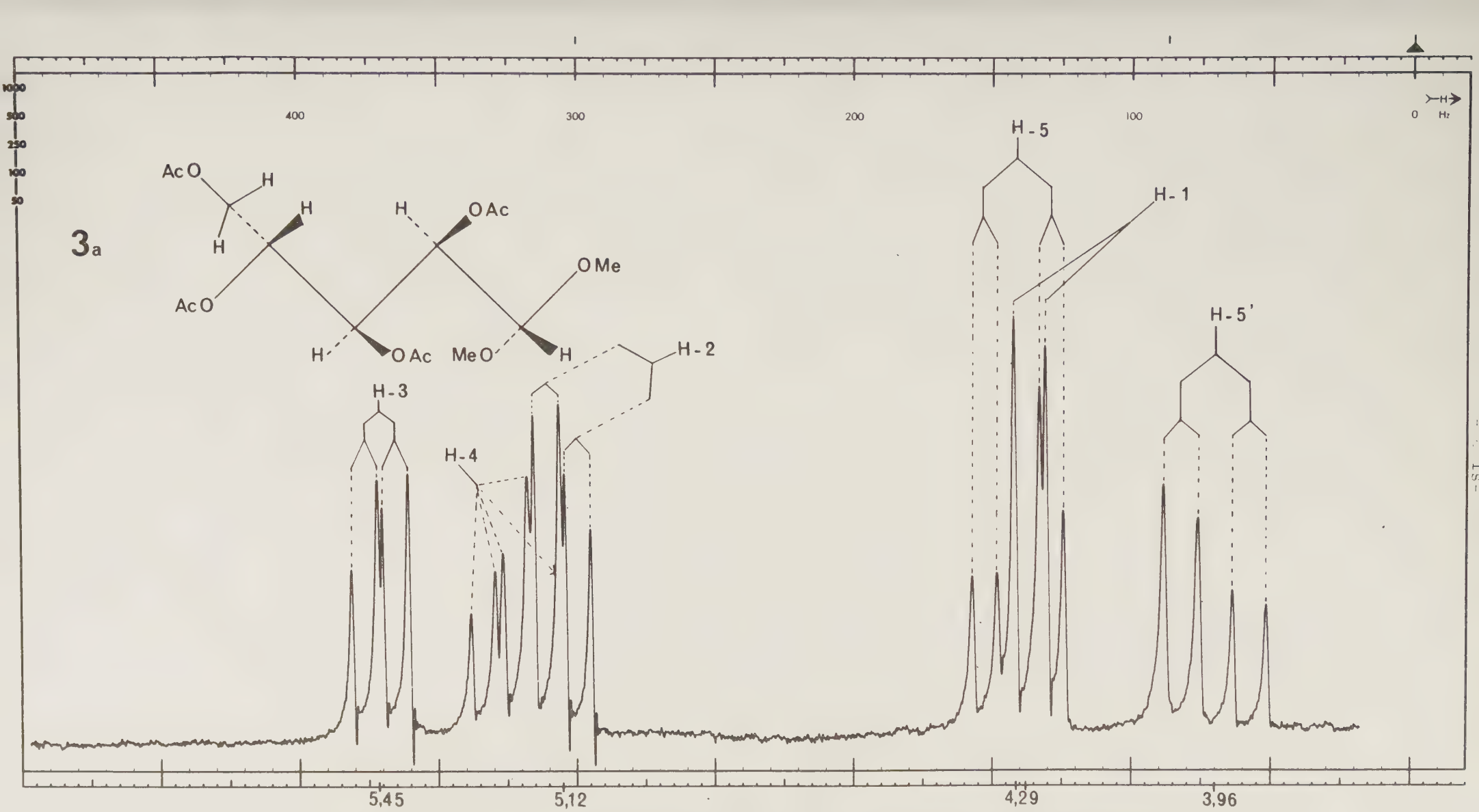
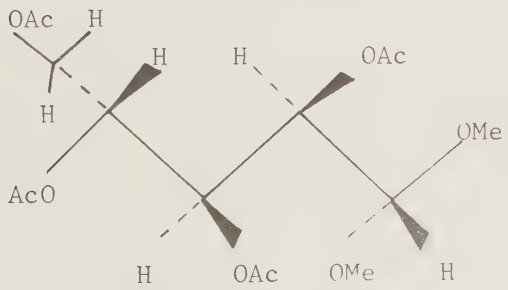


Figure 4 bis : Partie à bas champ du spectre de r.m.n. à 100 MHz du 2,3,4,5 tétra O-acétyl D xylose diméthylacétal dans le chloroforme-d.

Dérivé xylose 3 - Comme dans le cas du ribose (1) , les constantes de couplage observées pour (3) excluent la possibilité d'une conformation zig-zag planaire développée ; en effet, un tel arrangement nécessiterait la disposition gauche des protons H-3 et H-4, or la valeur observée pour $J_{3,4}$ est de 5,4 Hz. D'ailleurs, la conformation zig-zag planaire développée donnerait lieu à une interaction parallèle-1,3 entre O-2 et O-4. De toute évidence, le dérivé (3) favorise une conformation en forme de faucille ou "sickle conformation" 3a dérivée de la conformation développée par rotation autour de la liaison C-3, C-4, cette rotation allégeant l'interaction entre O-2 et O-4 sans en c éer de nouvelle entre O-2 et C-5. Dans la même optique que pour le dérivé ribose, des contributions provenant d'autres formes non développées sont évidemment impliquées dans la population conformationnelle totale du composé (3) ; ainsi, la valeur $J_{2,3}$ de 4,7 Hz indique la participation d'un conformère où H-2 et H-3 seraient antiparallèles, et la valeur $J_{1,2}$ de 5,5 Hz montre que H-1 et H-2 ne sont pas exclusivement antiparallèles. Ainsi, on peut s'attendre à ce qu'il existe un équilibre dynamique dans lequel la conformation 3a serait essentielle mais non exclusive, les autres états conformationnels étant ceux dans lesquels les interactions de type 1,3, de même que les interactions gauches entre substituants, seraient amoindries.



3a

D/ CONCLUSION

Les résultats énoncés précédemment montrent que, dans la série arabino, la conformation zig-zag planaire développée est fortement favorisée, alors que dans la série lyxo une interaction parallèle 1,3 entre l'oxygène en 3 et un des groupes méthoxyles en C-1 créerait une déstabilisation de la chaîne qui serait favorable à une conformation non développée. L'effet précédent devenant plus important dans les séries ribo et xylo où la forme zig-zag planaire développée est nettement défavorisée, la population conformationnelle se compose essentiellement de formes recourbées ou "sickle conformation" qui sont favorisées du fait de la diminution des interactions 1,3-syn-diaxales entre substituants le long de la chaîne. Ainsi, pour le dérivé ribo (1) , l'interaction 1,3-syn-diaxiale entre O-2 et O-4 serait affaiblie par rotation autour de la liaison C-2, C-3, de manière à déplacer C-1 du plan des autres atomes de la chaîne sans créer de nouvelle interaction entre C-1 et O-4 ; de même que pour le dérivé xylo (3) , une rotation similaire autour de C-3, C-4 qui déplacerait C-5 du plan formé par les autres atomes de la chaîne sans créer de nouvelle interaction entre C-5 et O-2 affaiblirait l'interaction 1,3-syn-diaxale entre O-2 et O-4.

QUATRIEME PARTIE

MATERIEL ET METHODES

A/ PURIFICATION

I - Séparations chromatographiques

Pour l'isolement et la purification des produits obtenus lors d'une réaction et qui n'étaient pas susceptibles d'être séparés par cristallisation, nous avons utilisé trois techniques chromatographiques courantes.

1 - Chromatographie sur couche mince de gel de silice :

C'est une technique qualitative qui permettra de suivre l'avancement d'une réaction et de déterminer le nombre de composés obtenus en fin de réaction.

Le principe général de cette méthode consiste en une migration différentielle des composés d'un mélange sur un support recouvert d'une phase stationnaire poreuse à grains fins en présence d'une phase mobile constituée d'un mélange de solvants d'élution de polarités choisies. Dans le cas présent, nous avons utilisé des plaques de gel de silice "Merck" F 254 et nous avons choisi comme solvants de migration un mélange de dichlorométhane - éther 3:1 et, dans certains cas (composés très polaires), l'acétate d'éthyle pur.

La réalisation pratique d'une chromatographie sur couche mince de gel de silice comporte les étapes suivantes :

. les produits à analyser sont dissous dans un solvant et déposés sous forme de spots avec un capillaire sur une même ligne de départ.

. La plaque est ensuite placée dans une cuve contenant la phase mobile et

laissée jusqu'à ce que le front de solvant soit suffisamment éloigné de la ligne de départ.

. La plaque est alors retirée et, après avoir repéré le front de l'éluant, on laisse évaporer les solvants d'élution.

. La révélation des plaques se fait ensuite après pulvérisation d'un révélateur ; pour les dérivés des sucres, nous avons employé une solution d'acide sulfurique à 50% et chauffage sous une lampe à infra-rouge. Lorsque les produits sont révélés, ils sont caractérisés par leur R_F.

$$R_F = \frac{\text{distance parcourue par la substance}}{\text{distance parcourue par le front des solvants}}$$

2 - Chromatographie préparative sur plaque de gel de silice :

Le principe de cette méthode est le même que celui précédemment décrit ; la méthode ne diffère de la précédente que par quelques détails qui en font une méthode préparative. Dans cette technique, le choix et l'épaisseur de la phase stationnaire ont toute leur importance puisqu'il s'agit de pouvoir isoler quantitativement les produits d'un mélange. A cette fin, il faut augmenter l'épaisseur de la phase poreuse, ce qui permet de poser une plus grande quantité de produit, et choisir cette phase de manière à pouvoir détecter les taches sans décomposer les produits.

Nous avons donc utilisé des plaques de gel de silice "Merck" F 254 de 2 mm d'épaisseur et fluorescentes en lumière ultra-violette. Les zones correspondant aux différents composés sont détectées en U.V. et éluées par un mélange de solvants approprié.

3 - Chromatographie sur colonne de gel de silice :

Cette méthode a été fréquemment utilisée pour séparer les composés d'un mélange, c'est une méthode quantitative peu différente des précédentes mais permettant de fractionner de grosses quantités de produit.

Le support de gel de silice équilibré dans un solvant est placé dans une colonne de verre dont la taille et le diamètre diffèrent en fonction de la quantité de produit à purifier. Le mélange est alors déposé à l'aide d'une pipette sur la surface du gel de silice, et la migration différentielle des composés est provoquée par un courant liquide de solvants d'élution de polarités choisies. Les diverses fractions obtenues sont alors identifiées par chromatographie sur couche mince de gel de silice, et les fractions pures de composition identique sont réunies ensemble.

II - Séparation par cristallisation

C'est la technique en théorie la plus accessible mais dont la réalisation est souvent délicate en série glucidique. Le principe repose sur la différence de solubilité dans un solvant déterminé en fonction d'amplitudes de température usuellement de l'ordre de 30 à 60°. L'utilisation de mélanges binaires améliore parfois les conditions de travail.

III - Séparation par distillation

Les produits liquides ont été purifiés par distillation sous vide poussé (de l'ordre de 10^{-2} mm de mercure) en tube à boules et à des températures comprises entre 60 et 120°.

Le principe de la distillation en tube à boules est le suivant : le tube à boules est constitué par une canne de verre creuse coudée terminée par une grosse boule, et le long de la canne se trouvent quatre à cinq petits renflements permettant la récupération du produit distillé. Le composé à purifier en solution est introduit à l'aide d'une pipette très fine au fond du tube à boules et la solution est concentrée sous vide au moyen d'une trompe à eau ; le tube à boules est alors branché sur une pompe à palettes, placé dans un four à air et le vide établi dans le tube ; ces opérations étant effectuées, le four est alors chauffé suivant un gradient de température, et on peut suivre alors la progression de la distillation le long de la canne de verre. Il suffit alors de récupérer le produit à l'extrémité du tube dans les renflements ménagés à cet effet.

B/ CONCENTRATION DES SOLUTIONS

1) Les solutions ont été régulièrement concentrées à des températures inférieures au point d'ébullition des solvants considérés à l'aide d'évaporateurs rotatifs fonctionnant sous pression réduite, de type Büchi. Les pressions de travail étaient usuellement de 15 mm/Hg et la température de 30 à 40°.

2) La concentration des substances thermolabiles en solution aqueuse ou dans des solvants cristallisables à basse température a été réalisée par lyophilisation dans un "Lyovar C" Secfroid (Lausanne).

C/ DETERMINATION DU DEGRE DE PURETE

Indépendamment de la chromatographie sur plaque, la microanalyse

élémentaire constitue l'un des critères essentiels du degré de pureté d'un composé. Ces microanalyses ont été réalisées sur des quantités de l'ordre de 5 mg par le Service Central de Microanalyse du CNRS à Thiais.

La mesure du domaine d'étalement des points de fusion et la détermination de points de fusion de mélanges avec des composés témoins a permis également de préciser le degré de pureté des composés isolés.

D/ DETERMINATION DES CONSTANTES PHYSIQUES

1) Points de fusion :

Ils ont été mesurés sous microscope sur platine de Leitz et sont corrigés.

2) Pouvoirs rotatoires :

Les pouvoirs rotatoires spécifiques ont été mesurés à l'aide du "Quick Polarimètre" de Roussel et Jouan pour la raie D du mercure (589 mμ). Les concentrations sont usuellement de l'ordre de 5 à 10 mg/ml.

3) Indices de réfraction :

Ils ont été mesurés à l'aide d'un réfractomètre d'Abbe (Leitz) en cellule thermostatée.

4) Spectrométrie infra-rouge :

Elle a été utilisée de façon générale pour la détection de groupements bien définis tels les groupements carbonyles. Les mesures ont été ré-

alisées sur lame de sel gemme sur un appareil "Infra-Cord" Perkin-Elmer.

5) Spectroscopie de r.m.n. :

Les spectres de r.m.n. ont été mesurés généralement dans le chloroforme-d, et parfois dans la pyridine-d à la fréquence de 60 MHz sur un appareil Varian-A 60. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ (ppm) à partir de la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence. L'étude de la conformation des tétra-O-acétyl pentoses diméthylacétals a nécessité la mesure des spectres de r.m.n. dans le chloroforme-d sur un appareil Varian-HA 100 à la fréquence de 100 MHz. Ces mesures ont été réalisées au Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, Service de Chimie Organique Physique, par Messieurs Bouhet, Guéraud et Nardin. Le spectre de r.m.n. du dérivé ribo a été réalisé à la fréquence de 220 MHz par "The Canadian 220 MHz N.M.R. Center", Sheridan Park, Ontario, Canada. Les déplacements chimiques sont également mesurés en ppm à partir de la raie du tétraméthylsilane.

5) Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse ont été effectués au Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble (Service de Spectrométrie de masse) sur un appareil de type MS-9 (A.E.I.). Nous remercions Monsieur Ulrich et Monsieur Bouhet qui ont réalisé ces mesures.

C I N Q U I E M E P A R T I E

DESCRIPTION DES EXPERIENCES

A/ PARTIE EXPERIMENTALE DE LA SECONDE PARTIE

La numération des formules est la même dans la seconde partie et dans la partie expérimentale correspondante.

1,2-O-Isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-ribofuranose (2) -

Le dioxyde de ruthénium (1 g), mis en suspension dans le dichlorométhane (120 ml),est agité fortement avec une solution aqueuse de métapériodate de sodium (10%, 30 ml). La solution jaune de tétroxyde de ruthénium dans le dichlorométhane, décantée, est ajoutée au 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-xylofuranose [46] pulvérulent (1 , 1 g). La solution aqueuse résiduelle est reprise par le tétrachlorure de carbone (2 x 20 ml) et la phase organique ajoutée au milieu réactionnel. Ce dernier, homogène, est abandonné pendant 3 h à 0°, puis 4 h à température ambiante et sous agitation continue. L'excès d'agent oxydant est alors détruit par addition d'alcool isopropylique. Le dioxyde de ruthénium est récupéré par filtration et lavé par le dichlorométhane.Les solutions réunies sont concentrées sous pression réduite et reprises par le tétrachlorure de carbone. Le dérivé xylo de départ, résiduel, cristallise et est éliminé par filtration. La concentration du filtrat conduit à une huile. Spectre infra-rouge λ_{max}^{NaCl} 1785 et 1600 cm^{-1} (C = O, C = C) ; bande large à 1380 - 1365 cm^{-1} (CMe_2).

La réduction est réalisée sur ce produit brut (867 mg) dissous dans la quantité minimum d'alcool que l'on ajoute lentement, avec agitation, à une solution de borohydrure de sodium (165 mg) dans l'eau (25 ml).Le mélange réducteur est abandonné avec agitation magnétique pendant 54 min. L'excès d'agent réducteur est alors décomposé par quelques gouttes d'acide acétique

et la solution, amenée à siccité, est reprise par le chloroforme. La solution chloroformique, séparée des éléments insolubles par filtration, est lavée par l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, la concentration de cette solution conduit à une huile (774 mg, 77%) qui cristallise spontanément par refroidissement. Une recristallisation dans l'éther conduit à de fines aiguilles (658 mg), p.f. 104-107°, $[\alpha]_D^{28}$ + 26.3° (c 2,13, chloroforme) Lit.[4] p.f. 105-106,5°, $[\alpha]_D^{20}$ + 23,6° (c 1,3, chloroforme ; spectre de r.m.n. : δ 7,83, 7,35 (4 protons, système A_2B_2, J_{AB} 8 Hz, protons aryle de Ts), 5,73 d ($J_{1,2}$ 4 Hz, H-1), 4,53 t mal résolu (1 proton, $J_{2,3}$ 4 Hz, H-2), 4,27 m, 3,90 m (H-3,4,5,5'), 2,45 s (3 protons, CH_3 de Ts), 1,53 et 1,37 2 s (6 protons, CMe_2) ; spectre de masse : m/e 329 ($M^+ - CH_3$), 313 ($M^+ - 31$), 243, 172 ($M^+ - TsOH$).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{20}O_7S$ = C, 52,31 ; H, 5;85 ; S, 9,31. Trouvé : C, 52,19 ; H, 5,86 ; S, 9,37.

1,2-O-Isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-lyxofuranose (4) - Le 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-arabinofuranose (3 , 500 mg) est dissous dans le diméthylsulfoxyde (8 ml) auquel on ajoute l'anhydride acétique (5 ml). La réaction est abandonnée à température ambiante, avec agitation magnétique, et suivie par chromatographie sur couche mince de gel de silice. Au bout de six heures, le produit de départ disparait alors qu'apparait une tache essentielle correspondant au pentulose attendu. Une tache secondaire, isolée après réduction du mélange total, correspond à un (méthylthio)méthyl éther en C-3 du sulfonate de départ. Le mélange réactionnel est débarrassé du diméthylsulfoxyde et de l'anhydride acétique par lyophilisation. L'huile résiduelle (498 mg) est dissoute dans la quan-

tité minimum d'éthanol et la solution est ajoutée goutte à goutte à une solution agitée magnétiquement de borohydrure de sodium (55 mg) dans l'eau (10 ml). Au bout de 30 min, la réaction est arrêtée par addition d'acide acétique (quelques gouttes). Après concentration de la solution sous pression réduite, le résidu est repris par le chloroforme (60 ml) et la solution chloroformique est lavée par l'eau (10 ml), les eaux de lavage étant ensuite de nouveau extraites par le chloroforme à trois reprises. Les solutions chloroformiques réunies conduisent, après évaporation, à un mélange (461 mg) donnant deux taches par chromatographie en couche mince de gel de silice. La séparation de ces deux composés est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice Merck (70-325 mesh, 13 g) avec le système de solvants dichlorométhane - éther 3:1. La première fraction (64 mg, 12%), éluée par 30 ml de solvant, correspond au 1,2-O-isopropylidène 3-O-(méthylthio)méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-arabinofuranose. Spectre de r.m.n. : δ 7,83, 7,35 (4 protons, système A_2B_2, J_{AB} 8 Hz, protons aryle de Ts), 5,84 d ($J_{1,2}$ 4 Hz, H-1), 4,62 s (2 protons, $-CH_2S-$), 4,35 d ($J_{2,3}$ 0,5 Hz, H-2), 4,25 s large (1 proton, H-3), 4,19 s apparent (3 protons, H-4,5,5'), 2,45 s (3 protons, CH_3 de Ts), 2,12 s (3 protons, $S-CH_3$), 1,29 et 1,38 2 s (6 protons, CMe_2). La seconde fraction (342 mg, 68%), éluée par 40 ml de solvant, cristallise à sec et est recristallisée dans l'éther. Elle correspond au sulfonate attendu 4 , p.f. 64-65°, $[\alpha]_D^{26}$ - 24,4° (c 1,13, chloroforme) ; spectre de r.m.n. : δ 7,86, 7,38 (4 protons, syst-me A_2B_2, J_{AB} 8 Hz, protons aryle de Ts), 5,75 d ($J_{1,2}$ 4 Hz, H-1), 4,58 m complexe (2 protons, H-2 et H-3), 4,31 m (H-4,5,5'), 2,45 s (3 protons, CH_3 de Ts), 1,46 et 1,36 2 s (6 protons, CMe_2) ; spectre de masse : m/e 329 (M^+ - 15), 301 (M^+ - CH_3CO^+), 215 (M^+ - 129, 159 (M^+ - CH_2OTs), 129 (HO^+=CH-CO=CHOCMe$_2$) ; ce spectre est en tous

points superposable à celui de l'épimère arabino 3 de départ.

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{20}O_7S$: C, 52,31 ; H, 5,85 ; S, 9,31. Trouvé : C, 52,03 ; H, 5,61 ; S, 9,37.

Conduite systématique des réactions de solvolyse sur les sulfonates 1 , 2 , 3 et 4 -

Le 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl pentofuranose (1 g) est dissous dans le méthanol (10 ml) dans lequel en ajoute avec agitation l'acide chlorhydrique (d 1,19, 0,2 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux et la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince de gel de silice. L'évolution du mélange réactionnel est notée, dans la mesure du possible, de façon cinétique. Une systématique est établie par arrêt du chauffage au bout de 5 h. L'acide chlorhydrique est éliminé par addition de quelques gouttes d'ammoniaque (d 0,90) et la solution concentrée sous pression réduite. Un spectre de r.m.n., établi sur le mélange total après formation des dérivés appropriés, permet généralement d'apprécier la proportion relative des composants. Ceux-ci sont ensuite séparés soit par cristallisation, soit par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Solvolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-xylofuranose (1) -

Au bout de 5 min apparait une tache de R_F 0,24 identique aux méthyl-5-O-p-tolylsulfonyl α,β -D-xylofuranosides (5) ainsi qu'une tache faible de R_F 0,05 correspondant au 2,5-anhydro D-xylose diméthylacétal (6) . Le sulfonate de départ 1 disparait complétement au bout de 30 min de reflux. La réaction, arrêtée au bout de 5 h, est neutralisée par addition d'ammoniaque et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est séchée sous

vide poussé et dissoute dans la pyridine anhydre (15 ml). Après addition de chlorure de p-toluènesulfonyle (2,213 g, 11,6 mMoles, soient 4 équiv. molaires théoriques), le mélange réactionnel est abandonné pendant 48 h à température ambiante puis extrait par le chloroforme selon la technique habituelle. L'huile obtenue montre deux taches de R_F 0,41 et 0,63 par chromatographie sur couche mince de gel de silice. Un spectre de r.m.n. établi sur ce mélange indique la présence exclusive de 2,5-anhydro 3,4-di-O-p-tolylsulfonyl D-xylose diméthylacétal (7) et 2,5-anhydro 4-O-p-tolylsulfonyl D-xylose diméthylacétal. La proportion relative de ces deux constituants a été mesurée en prenant pour référence la valeur intégrée des vibrations du groupement diméthylacétal dans les deux molécules ; δ 3,45 et 3,43 pour le monosulfonate et δ 3,36 et 3,31 pour le disulfonate 7 . Le rapport respectif est de 1:4,2. La séparation de ces deux composés (1,197 g) est réalisée sur une colonne de gel de silice (50 g) avec le solvant dichlorométhane - éther (3:1). Le 2,5-anhydro 3,4-di-O-p-tolylsulfonyl D-xylose diméthylacétal (905 mg, 64%) est obtenu par passage de 75 ml d'éluant et recristallisé dans l'éther ; p.f. 89-90°, $[\alpha]_D^{25}$ + 69,9° (c 1,63, chloroforme) (lit.[51] : p.f. 86-87°, $[\alpha]_D^{25}$ + 64,7°) ; spectre de r.m.n. superposable : δ 7,85 et 7,40 (4 protons système A_2B_2, J_{AB} 8 Hz, protons aryle de Ts), δ 5,08 m (H-4), 4,95 d (H-3), 4,40 d ($J_{1,2}$ 7,5 Hz, H-1), 4,25 - 3,73 m (H-2,5,5'), 3,36 et 3,11 2 s de 3 protons chacun ($C(OMe)_2$), 2,48 s (3 protons, CH_3 de Ts).

Anal. Calc. pour $C_{21}H_{26}O_9S_2$: C, 51,83 ; H, 5,38 ; S, 13,18. Trouvé : C, 51,73 ; H, 5,25 ; S, 12,91.

L'élution par 165 ml de solvant conduit à une seconde fraction (132 mg, 15%) qui n'a pu être obtenue sous forme cristalline et qui a été caracté-

risée uniquement par son spectre de r.m.n., δ 4,85 m large (H-4), 4,61 d ($J_{1,2}$ 5 Hz, H-1), 4,47 - 3,70 (H-2,3,5,5'), 3,46 s (6 protons, $C(OMe)_2$), 2,47 s (3 protons, CH_3 de Ts). Ce spectre de r.m.n. diffère de celui obtenu pour le 2,5-anhydro 3-O-p-tolylsulfonyl D-xylose diméthylacétal [1] notamment par l'absence de multiplet large attribué à H-4 dans le présent spectre et la présence à 3,13 et 3,38 ppm de deux doublets de 3 protons chacun attribuables au diméthylacétal, fortement dédoublés comme sur le disulfonate 7 par l'anisotropie diamagnétique du p-toluènesulfonate en C-3.

Solvolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β-L-lyxofuranose (4) -

La réaction est réalisée sur ce composé (830 mg) dissous dans le méthanol (8,3 ml) contenant de l'acide chlorhydrique commercial (0,16 ml). Au bout de 5 min de chauffage à reflux, apparaissent 3 nouvelles taches ; le composé de départ disparait du chromatogramme. Les R_F respectifs (0,20, 0,35 et 0,05) correspondent sensiblement aux valeurs trouvées usuellement pour les méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl α, β-pentofuranosides et le 2,5-anhydropentose diméthylacétal. Après 5 h de chauffage, une seule tache de R_F 0,05 subsiste. L'acide est éliminé de la façon habituelle, et le méthanol concentré sous pression réduite. L'huile résiduelle, séchée sous vide poussé en présence d'anhydride phosphorique, est dissoute dans la pyridine anhydre (8 ml) et additionnée de chlorure de p-toluènesulfonyle (1,8 g, 4 équiv. molaires théoriques). L'extraction est réalisée après 48 h de réaction à température ambiante et par le procédé habituel. Elle conduit à une huile (1,123 g, environ 95%) qui cristallise dans le méthanol et a été identifiée au 2,5-anhydro 3,4-di-O-p-tolylsulfonyl L-lyxose diméthylacétal (10) , p.f.

139-140°, $[\alpha]_{\underline{\underline{D}}}^{31}$ - 58,5° (c 1,28, chloroforme) ; spectre de r.m.n. : δ 4,95 m (2 protons, H-3 et H-4), 4,23 d (1 proton, $J_{1,2}$ 6,5 Hz, H-1), 4,00 m (2 protons, H-5,5'), 3,84 q (1 proton, $J_{2,3}$ 2,5 Hz, H-2), 3,31 et 3,20 2 s (3 protons chacun, $C(OMe)_2$), 2,46 s (3 protons, CH_3 de Ts). Ce spectre est superposable à celui de l'antipode optique en série D obtenu dans l'essai suivant.

Anal. Calc. pour $C_{21}H_{26}O_9S_2$: C, 51,83 ; H, 5,38 ; S, 13,18. Trouvé : C, 51,96 ; H, 5,59 ; S, 13,31.

2,5-anhydro 3,4-di-O-p-tolylsulfonyl D-lyxose diméthylacétal (10) -

Le 2,5-anhydro 3,4-di-O-p-tolylsulfonyl D-lyxose diisobutyl dithioacétal [60] (250 mg) est dissous dans le méthanol anhydre (10 ml) et additionné de carbonate de cadmium (192 mg) et de chlorure mercurique (385 mg). La

---

60 - J. DEFAYE, Bull. Soc. Chim. Fr., 2099 (1968).

---

suspension est portée à reflux avec agitation pendant 40 h , puis, après refroidissement, additionnée de chloroforme. Les sels minéraux insolubles sont éliminés par filtration, le filtrat étant lui-même reçu dans une fiole contenant du carbonate de cadmium. L'évaporation du mélange de solvants jusqu'à consistance sirupeuse est réalisée à une température inférieure à 35°. Le résidu pâteux, repris par le chloroforme, débarrassé des sels résiduels par filtration, est lavé par l'eau contenant de l'iodure de potassium (5%) puis par l'eau. La solution chloroformique conduit, après séchage et évaporation, à une huile qui cristallise dans le méthanol sous forme d'aiguilles, p.f. 140°, $[\alpha]_{\underline{\underline{D}}}^{31}$: 63,5° (c 1,1, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{21}H_{26}O_9S_2$: C, 51,83 ; H, 5,38 ; S, 13,18. Trouvé : C, 51,77 ; H, 5,29 ; S, 13,28.

Le spectre de r.m.n. de ce composé est superposable à celui de son antipode optique 10 décrit dans le paragraphe précédent.

Solvolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α -D-ribofuranose (2) -

Au bout de 5 min de reflux apparaissent deux taches de R_F 0,25 et 0,27 identiques à un témoin méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl α et β -D-ribofuranoside [61] (12). Le sulfonate de départ 2 disparait après un reflux de

61 - T. KANAZAWA, M. ÔTANI et T. SATÔ, Nippon Kagaku Zasshi, 80 (1959) 517 ; Chem. Abstr. , 55 (1961) 6386f.

15 min alors qu'apparait une tache, très mineure, de R_F 0,69 non identifiée. Après 1 h de chauffage, on note l'apparition d'une tache de R_F 0,10 correspondant au 2,5-anhydro D-ribose diméthylacétal (13) . La réaction, arrêtée au bout de 5 h, neutralisée et concentrée sous pression réduite, conduit à une huile qui est séchée par lyophilisation, dissoute dans l'acétone anhydre (15 ml) et additionnée de sulfate de cuivre sec (1 g). Après une agitation magnétique de 24 h à température ambiante qui conduit à une disparition totale des composés de départ, comme la chromatographie sur plaque permet de l'estimer, le sulfate de cuivre est éliminé par filtration, et la solution acétonique évaporée sous pression réduite. L'huile résiduelle est reprise par le chloroforme, et la solution chloroformique est lavée par l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Une huile (881 mg) qui se prend en masse par refroidissement est obtenue par évaporation sous pression réduite de la solution chloroformique ; deux composants de R_F 0,52 et 0,77 sont détectés par chromatographie sur couche mince de gel de silice. Un

spectre de r.m.n. réalisé sur ce mélange indique uniquement la superposition des signaux correspondant au 2,5-anhydro 3,4-O-isopropylidène D-ribose diméthylacétal (15) et aux méthyl 3,4-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl α ,β - D-ribofuranosides. La proportion relative de ces deux constituants est déduite du rapport des intégrations entre les signaux dûs au méthoxyle anomérique (δ 3,23) et ceux attribuables au groupement diméthylacétal (δ 3,45). Elle est respectivement de 2:3 pour les composés 15 et 14 . Ces composés sont séparés sur une colonne de gel de silice (25 g) avec le système de solvants dichlorométhane - éther 3:1. L'élution par 40 ml de solvant conduit à 500 mg (48%) de méthyl 2,3-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -D-ribofuranoside (14) , p.f. 83-85°, $[\alpha]_D^{28}$ - 38,6° (c 1, éthanol). LEVENE et STILLER [52] indiquent : p.f. 83-84°, $[\alpha]_D^{25}$ - 35,5° (éthanol) pour un méthyl 3,4-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl D-ribofuranoside dont la configuration anomérique n'est pas précisée ; ce composé est par conséquent un β-D-ribofuranoside. Spectre de r.m.n. : δ 7,80 et 7,35 (4 protons, système A_2B_2, J_{AB} 8 Hz, protons aryle de Ts), 4,93 s (H-1), 4,56 s large (2 protons, H-5,5'), 3,25 s (3 protons, $-OCH_3$), 2,46 s (3 protons, CH_3 de Ts), 1, 45 et 1,30 2 s (6 protons, CMe_2) ; spectre de masse : m/e 343 (M^+ - 15), 327 (M^+ - OCH_3), 315 (M^+ - CH_3CO), 298 (M^+ - CH_3CO_2H), 240 (M^+ - 60 - 58), 173 (M^+ - CH_2OTs).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{22}O_7S$: C, 53,61 ; H, 6,18 ; S, 8,94. Trouvé : C, 53,86 ; H, 6,18 ; S, 8,90.

L'élution par 45 ml de solvant conduit à isoler 100 mg d'une huile qui n'a pu être recristallisée, mais semble être un mélange du composé précédent et de son anomère (rendement total en les anomères α et β , 57%). Spectre de r.m.n. : δ 3,45 s (3 protons, OCH_3), 2,46 s (3 protons,

CH_3 de Ts), 1, 53 et 1,35 2 s (6 protons, CMe_2).

L'élution par 65 ml de solvant permet d'isoler le 2,5-anhydro 3,4-O-isopropylidène D-ribose diméthylacétal (15) (150 mg, 23%) sous forme d'une huile mobile, $eb_{0,01}$ 55-60°, n_D^{24} 1,4410, $[\alpha]_D^{28}$ - 18° (c 1,3, chloroforme). Spectre de r.m.n. (benzène-d) : δ 4,93 q ($J_{2,3}$ 1 Hz, $J_{3,4}$ 6,5 Hz, H-3), 4,61 m (12,5 Hz de large, H-4), 4,29 q ($J_{1,2}$ 4 Hz, H-2), 4,09 d (H-1), 4,06 q ($J_{4,5}$ 2 Hz, $J_{5,5'}$ 10 Hz, H-5), 3,83 ($J_{4,5'}$ 4 Hz, H-5'), 3,18, 3,12 s $((OMe)_2)$, 1,51, 1,26 s (CMe_2). Spectre de masse : m/e 218 (M^+); 203 ($M^+ - CH_3$), 187 ($M^+ - OCH_3$), 171 et 155, 143 ($M^+ - CH(OMe)_2$, 129 ($HO=CH-CO=CHO-CMe_2$)

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{18}O_5$: C, 55,03 ; H, 8,31. Trouvé : C, 55,15 ; H, 8,20.

2,5-Anhydro 3,4-O-isopropylidène D-ribose diméthylacétal (15) -

Le 2,5-anhydro 3,4-O-isopropylidène D-ribose diisobutyl dithioacétal[53] (16 , 1 g), dissous dans le méthanol anhydre (30 ml), est additionné de carbonate de cadmium (765 mg) et de chlorure mercurique (153 mg). La réaction est portée à 65° avec agitation magnétique et suivie par chromatographie sur couche mince. Au bout de 36 h, le mélange refroidi est filtré et concentré en présence d'un peu de carbonate de cadmium. Le mélange obtenu, de consistance pâteuse, est repris par le chloroforme puis filtré. La solution chloroformique est alors lavée par une solution aqueuse d'iodure de potassium à 5% puis par l'eau et séchée. Par évaporation du solvant, un mélange comportant encore le composé de départ est obtenu. La séparation sur colonne de gel de silice (25 g) avec l'éluant dichlorométhane - éther (3:1) conduit à isoler un liquide mobile (450 mg,69%) identifié au diméthylacétal attendu ; $eb_{0,01}$ 55-60°, n_D^{24} 1,4410, $[\alpha]_D^{29}$ - 17,5 (c 1,47, chloroforme). Les caractéristiques spectrales (masse et r.m.n.) de ce composé sont en tous points identiques à celles décrites pour ce même acétal obtenu dans le paragraphe précédent.

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{18}O_5$: C, 55,03 ; H, 8,31. Trouvé : C, 55,01 ; H, 8,07.

Solvolyse du 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-arabino-furanose (3) -

La réaction est réalisée sur le sulfonate 3 (3 g) en utilisant des dilutions en méthanol et acide chlorhydrique identiques aux précédentes. Au bout de 20 min, le sulfonate de départ disparait du mélange réactionnel. Une tache de R_F 0,24 apparait au bout de 5 min de chauffage ; cette tache est dédoublable dans le solvant acétate d'éthyle (R_F 0,43 et 0,54). La séparation de ces deux composés a été tentée sur une réaction parallèle (220 mg) au bout d'un reflux de 30 min. Après neutralisation de l'acide par addition d'ammoniaque, l'évaporation du solvant sous pression réduite conduit à une huile qui est reprise par le chloroforme. La solution chloroformique, lavée par le minimum d'eau, est séchée sur sulfate de sodium. L'huile obtenue, qui montre les deux taches signalées précédemment, est soumise à une chromatographie préparative sur plaque de gel de silice "Merck" F 254 (20 x 40 x 0,2) avec le solvant acétate d'éthyle. Les bandes sont détectées en lumière ultraviolette et éluées sur colonne par le système chloroforme - méthanol 9:1. La fraction de moindre R_F (0,43) conduit à un composé (68 mg) qui cristallise à sec, p.f. 71-76°, $[\alpha]_D^{29}$ + 35,7 (c 2,38, méthanol) ; spectre de r.m.n. : δ 7,78 et 7,33 (4 protons, système A_2B_2, J_{AB} 8 Hz, protons aryle de Ts), 4,78 d élargi ($J_{1,2}$ 2 Hz, H-1), 4,06 m (5 protons, H-2, H-3, H-4 et H-5,5'), 3,31 s (3 protons, OCH_3), 2,43 s (3 protons, CH_3 de Ts).

Anal. Calc. pour $C_{13}H_{18}O_7S$: C, 49,02 ; H, 5,7 ; S, 10,07. Trouvé : C, 49,30 ; H, 5,80 ; S, 10,19.

L'ensemble de ces données permet d'attribuer à ce composé la structure du méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl β -L-arabinofuranoside (18). La fraction de R_F supérieur (0,54) conduit à une huile (87 mg), $[\alpha]_D^{29}$ - 82,5° (c 2,35, méthanol) qui n'est pas analytiquement pure ; spectre de r.m.n. : δ 7,80 et 7,33 (4 protons, système A_2B_2, J_{AB} 8 Hz, protons aryle de Ts), 4,81 s large ($J_{1,2}$ 0,5 Hz, H-1), 4,20 - 3,90 m (5 protons, H-2, H-3, H-4 et H-5,5'), 3,33 s (3 protons, $-OCH_3$), 2,43 s (3 protons, CH_3 de Ts). Ces valeurs indiquent la structure du méthyl 5-O-p-tolylsulfonyl α -L-arabinofuranoside (17) pour ce composé.

Au bout de 5 h de reflux, on ne constate pas de modification appréciable, sur plaque de gel de silice, de la composition du mélange réactionnel. Le reflux est alors prolongé jusqu'à un temps de réaction de 72 h, alors qu'une tache de R_F 0,15 (acétate d'éthyle) commence à apparaître, conjointement avec la persistance des deux taches relatives aux anomères précédents. Après neutralisation, évaporation de la solution méthanolique et séchage du résidu obtenu par lyophilisation, ce dernier est dissous dans l'acétone anhydre (30 ml) et additionné de sulfate de cuivre sec (3 g). Après 48 h à température ambiante, le sulfate de cuivre est éliminé par filtration sur célite et la solution acétonique, concentrée sous pression réduite, conduit à un résidu sirupeux qui est repris par le chloroforme et lavé par une solution aqueuse de chlorure de sodium (10%). Après séchage et évaporation du chloroforme, une huile incolore est obtenue (2,958 g) qui montre par chromatographie sur couche mince deux taches de R_F 0,24 et 0,68. La séparation de ce mélange est réalisée sur colonne de gel de silice (60 g) avec le système éluant dichlorométhane - éther 3:1. 153 ml de solvant éluent une huile (292 mg) identifiée au 2,5-anhydro 3,4-O-isopropylidène L-arabinose diméthylacétal (20) ; $eb_{0,3}$ 65°, n_D^{21} 1,4405, $[\alpha]_D^{25}$ + 70° (c 1, chloroforme) ;

spectre de r.m.n. (benzène-$\underline{d}_6$) : δ 4,82 d ($\underline{J}_{1,2}$ 7 Hz, H-1), 4,43 q ($\underline{J}_{2,3}$ 3,5 Hz, $\underline{J}_{3,4}$ 6 Hz, H-3), 4,17 q large (H-4), 3,91 d large ($\underline{J}_{4,5}$ 0,5 Hz, $\underline{J}_{5,5'}$ 10.5 Hz, H-5), 3,35 q (H-2), 3,35, 3,33 s ($C(OMe)_2$), 3,00 q ($\underline{J}_{4,5'}$ 4 Hz, H-5'), 1,45, 1,1 (CMe_2) ; spectre de masse : $\underline{m}/\underline{e}$ 218 (M^+, 203 ($M^+ - CH_3$), 187 ($M^+ - OCH_3$), 143 ($M^+ - CH(OMe)_2$), 129 ($HO{=}CH{-}CO{=}CHOCMe_2$).

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{18}O_5$: C, 55,03 ; H, 8,31. Trouvé : C, 55,01 ; H, 8,64.

Le composé restant sur la colonne (1,864 g) est élué par 310 ml de solvant et identifié au mélange anomérique des méthyl 5-$\underline{O}$-$\underline{p}$-tolylsulfonyl $\underline{L}$-arabino-furanosides.

B/ PARTIE EXPERIMENTALE DE LA TROISIEME PARTIE

La numération des formules est la même dans la troisième partie et dans la partie expérimentale correspondante.

2,3,4,5-tétra-O-acétyl-pentoses dialkyl dithioacétals -

Les dialkyl dithioacétals de départ utilisés comportent pour des raisons de facilité d'accès des radicaux S-alkyl variables. Ce sont respectivement les $\underline{L}$-arabinose diéthyl dithioacétal [57] , $\underline{D}$-lyxose diisobutyl dithioacétal [62] , $\underline{D}$-ribose diisobutyl dithioacétal [63] , $\underline{D}$-xylose diéthyl dithioacétal[58] . Les tétra-$\underline{O}$-acétyl $\underline{D}$-arabinose diéthyl dithioacétal et $\underline{D}$-xylose diéthyl dithioacétal sont décrits [57,58] et on a utilisé le processus expérimental décrit pour la préparation du tétra-$\underline{O}$-acétyl $\underline{L}$-arabinose diéthyl dithioacétal [57] pour convertir le $\underline{D}$-ribose diisobutyl dithioacétal [63] et son analogue $\underline{D}$-lyxose [62] en leurs tétraacétates sirupeux. Les dérivés peracétylés sont obtenus en rendements quantitatifs et purifiés, pour l'analyse

élémentaire et les constantes physiques, par chromatographie sur colonne.

---

62 - H. ZINNER, H. BRANDER et G. REMBARZ, Chem. Ber., 89 (1956) 800.
63 - H. ZINNER, Chem. Ber., 83 (1950) 275

2,3,4,5-tétra-O-acétyl D-lyxose diisobutyl dithioacétal -

Huile, $[\alpha]_D^{24}$ + 35,5° (c 0,97, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{21}H_{36}O_8S_2$: C, 52,47 ; H, 7,54 ; S, 13,34 .
Trouvé : C, 52,63 ; H, 7,53 ; S, 13,52.

2,3,4,5-tétra-O-acétyl D-ribose diisobutyl dithioacétal -

Huile, $[\alpha]_D^{24}$ + 21,5° (c 1,07, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{21}H_{36}O_8S_2$: C, 52,47 ; H, 7,54 ; S, 13,34.
Trouvé : C, 52,29 ; H, 7,40 ; S, 13,45.

2,3,4,5-tétra-O-acétyl pentoses diméthylacétals -

Méthode générale :

Le tétra-O-acétyl pentose dialkyl dithioacétal (0,01 moles), dissous dans le méthanol absolu (45 ml) contenant du carbonate de cadmium (3,5 moles équiv.), est additionné lentement et avec agitation de chlorure mercurique (6 moles équiv.) dissous dans le méthanol absolu (35 ml). Après l'addition complète, le mélange réactionnel est porté à reflux et l'évolution de la réaction suivie par chromatographie sur plaque de gel de silice.

La réaction est jugée optimale au bout de 3 h pour les dérivés arabino, lyxo et ribo, et au bout de 24 h seulement pour le dérivé xylo. Elle est alors arrêtée et le mélange refroidi traité comme suit. Après élimination de la majorité des sels minéraux par filtration, la solution méthanolique est concentrée en présence de carbonate de cadmium et sous pression réduite.

Le résidu pâteux obtenu est repris par le chloroforme, débarrassé des sels par filtration, et la solution chloroformique est lavée par une solution d'iodure de potassium (10%) puis par l'eau et enfin séchée sur sulfate de sodium. La concentration des solutions chloroformiques conduit généralement à un mélange contenant au moins trois taches dont celle essentielle de l'acétal attendu. La purification est réalisée par chromatographie préparative sur colonne qui permet d'obtenir les dérivés attendus.

2,3,4,5-O-acétyl L-arabinose diméthylacétal -

La réaction d'échange partant du dérivé diéthyl dithioacétal correspondant (3,217 g) conduit à une huile (2,584 g) qui montre trois taches par chromatographie sur couche mince (R_F 0,48, 0,30, 0,017). Le diméthylacétal attendu (R_F 0,48) est obtenu par cristallisation dans un mélange éther - éther de pétrole (1,842 g), p.f. 81-82°, $[\alpha]_D^{28}$ - 22,5° (c 1,2, chloroforme), Lit.[55] p.f. 77°, $[\alpha]_D^{22}$ + 23° (c 1,31, chloroforme) pour l'énantiomère en série D.

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{24}O_{10}$: C, 49,44 ; H, 6,63. Trouvé : C, 49,46 ; H, 6,66.

2,3,4,5-tétra-O-acétyl D-lyxose diméthylacétal -

Partant du dithioacétal correspondant (3,539 g), une huile (1,868 g) qui comporte trois taches distinctes (R_F 0,52, 0,26 et 0,23) est obtenue. Le diméthylacétal attendu (R_F 0,52, 1,232 g, 46%) est obtenu après chromatographie sur colonne de gel de silice (40 g) après passage du solvant dichlorométhane - éther (85 ml). $eb_{0,04}$ 120-130° ; $[\alpha]_D^{23}$ + 21,8° (c 1,1, chloroforme) ; n_D^{24} 1,440 3. Lit.[55], $[\alpha]_D^{20}$ + 21,6° (c 3,35, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{24}O_{10}$: C, 49,44 ; H, 6,63. Trouvé : C, 49,38 ; H, 6,80.

Par passage de 125 ml de solvant, un mélange (469 g) des deux autres taches est obtenu.

2,3,4,5-tétra-O-acétyl D-ribose diméthylacétal -

Partant du dithioacétal correspondant (3,986 g), une huile (2,351 g) comportant essentiellement trois taches (R_F 0,60, 0,44 et 0,35) est obtenue. Une chromatographie de ce mélange sur colonne de gel de silice (60 g) conduit après passage de 120 ml d'éluant au diméthylacétal attendu (1,358 g, 45%). $eb_{0,05}$ 120-130°, $[\alpha]_D^{24}$ + 20,4° (c 1,27, chloroforme), n_D^{23} 1,435 0. Lit.[55] : $[\alpha]_D^{20}$ + 18,0° (c 2,72, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{24}O_{10}$: C, 49,44 ; H, 6,63. Trouvé : C, 49,72 ; H, 6,46.

Un mélange des deux autres taches (627 mg) est obtenu par passage de 200 ml d'éluant.

2,3,4,5-tétra-O-acétyl D-xylose diméthylacétal -

Partant du dithioacétal correspondant (3,46 g), une huile (2,74 g) comportant au minimum cinq taches (R_F 0,79, 0,70, 0,59, 0,32, 0,27) est obtenue. La chromatographie de ce mélange sur colonne conduit après passage de 90 ml d'éluant au dithioacétal de départ inchangé (R_F 0,79, 301 mg) ; 105 ml de solvant éluent un mélange du produit de départ et du composé de R_F 0,70 (736 mg). Le diméthylacétal pur (R_F 0,59, 869 mg, 29%) est obtenu par passage de 130 ml d'éluant. $eb_{0,05}$ 120-130°, n_D^{26} 1,441 0 ; $[\alpha]_D^{28}$ + 3,9° (c 1,52, chloroforme). Lit.[55] : $[\alpha]_D$ + 30,6° (c 1,29, chloroforme).

Anal. Calc. pour $C_{15}H_{24}O_{10}$: C, 49,44 ; H, 6,63. Trouvé : C, 49,36 ; H, 6,65.

Le passage de 175 ml d'éluant élue 520 mg d'un mélange de deux taches (R_F 0,27 et 0,32).

- CONCLUSION GENERALE -

Les réactions de cyclisation irréversibles en série glucidique,partant d'une chaîne acyclique ou potentiellement telle, conduisent généralement à des hétérocycles à cinq chaînons. Les rendements de ces réactions sont variables. Ce comportement, à priori inattendu si l'on considère que la forme thermodynamiquement la plus stable des oses est la forme chaise à six chaînons, nécessitait un complément d'information quant aux mécanismes et aux facteurs déterminant ce type de réaction.

L'étude que nous avons faite en prenant comme composés modèles les quatre isomères de configuration, 5-O-p-tolylsulfonyl pentofuranoses, et dont la solvolyse acido-catalysée conduit à des rendements variables en hétérocycle oxolanne correspondant, nous a permis de préciser le rôle et l'importance des facteurs stériques et conformationnels dans ce type de cyclisation.

Les hypothèses invoquées ont pu être confirmées par une étude en r.m.n. à haut champ de la conformation des diméthylacétal·peracétyl·pentoses correspondants, états de transition postulés.

Les résultats obtenus au cours de ces deux études parallèles ont permis de montrer que la solvolyse des dérivés 1,2-O-isopropylidène 5-O-p-tolylsulfonyl pentofuranoses dans le méthanol chlorhydrique à 2 % conduisait à des hétérocycles à cinq chaînons du type oxolanne pour les quatre

isomères de configuration de la série des pentoses, mais que la réactivité de ces isomères décroissait dans le sens xylo ≃ lyxo > ribo >> arabino. Cette réaction a pu s'interpréter en faisant intervenir un état de transition acyclique du type 5-O-p-tolylsulfonyl pentose diméthylacétal conduisant par réaction irréversible à un hétérocycle à cinq chaînons. Ce dernier point est conforme à ce qui était connu de la formation des hétérocycles à cinq chaînons chez les oses.

La réactivité différentielle observée dans la série des pentoses a été attribuée d'une part à la conformation chaîne ouverte de l'état de transition intermédiaire postulé, état de transition théoriquement sous la dépendance d'interactions 1,3-syn-diaxiales de paires de substituants le long de la chaîne ; d'autre part aux interactions susceptibles de se développer lors de la cyclisation et conduisant à une tension stérique induite à l'approche de la cyclisation.

La conformation différentielle des chaînes ouvertes états de transition postulés a pu être confirmée par une étude en r.m.n. des quatre diméthylacétal peracétyl pentoses, isomères de configuration. Nous avons établi que le dérivé de l'arabinose se trouvait sous forme zig-zag planaire développée stable, que le dérivé lyxo était moins stable sous cette forme du fait de déstabilisation stérique, et que les dérivés ribo et xylo adoptaient préférentiellement une forme recourbée de type faucille dérivée de la forme zig-zag planaire développée par rotation autour de la liaison C-2 - C-3 pour le dérivé ribo et C-3 - C-4 pour le dérivé xylo, or on peut penser qu'il y a très peu de différences entre les dérivés peracétylés et les dérivés sous forme libre.

Au cours de ce travail, dix dérivés glucidiques nouveaux ont pu être préparés.

Dernière page d'une thèse

VU

Grenoble, le

le Président de la thèse

VU, et permis d'imprimer,

Grenoble, le

le Président de l'Université
Scientifique et Médicale